

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 37 40 383 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 40 383.4
㉑ Anmeldetag: 27. 11. 87
㉒ Offenlegungstag: 1. 6. 88

⑤① Int. Cl. 4:
C 07 C 79/36

C 07 C 79/22
C 07 C 79/46
C 07 C 103/34
C 07 C 103/76
C 07 C 147/06
C 07 C 121/32
C 07 D 227/04
C 07 D 295/18
C 07 D 405/06
A 61 K 31/05
A 61 K 31/395
// C 07 D 405/06,
317:72,227:04

DE 37 40 383 A 1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
28.11.86 FI 864875 28.05.87 GB 12437/87

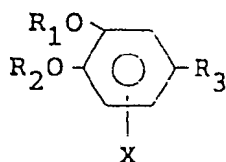
⑦① Anmelder:
Orion-Yhtymä Oy, Espoo, FI

⑦④ Vertreter:
Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Vossius, D.,
Dipl.-Chem.; Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Rauh, P.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Hermann, G., Dipl.-Phys.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦② Erfinder:
Bäckström, Reijo Johannes, Helsinki, FI; Heinola,
Kalevi Evert, Järvenpää, FI; Honkanen, Erkki Juhani,
Vantaa, FI; Kaakkola, Seppo Kalevi; Kairisalo, Pekka
Juhani; Linden, Inge-Britt Yvonne; Männistö, Pekka
Topias, Helsinki, FI; Nissinen, Erkki Aarne Olavi,
Espoo, FI; Pohto, Pentti, Helsinki, FI; Pippuri, Aino
Kyllikki; Pystynen, Jarmo Johan, Espoo, FI

⑤④ Brenzkatechin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneistoffe

Gegenstand der Erfindung sind pharmakologisch aktive
Brenzkatechin-Derivate der allgemeinen Formel I



(I)

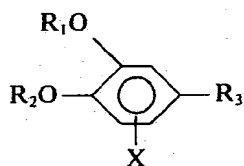
in der R₁, R₂, R₃ und X die im Patentanspruch angegebenen
Bedeutungen haben.

Die Verbindungen der Erfindung sind wertvolle Arzneistoffe
und eignen sich insbesondere als COMT-Inhibitoren zur
Behandlung des Parkinson-Syndroms.

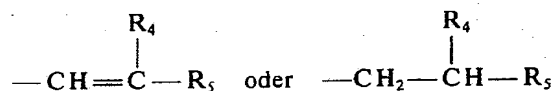
DE 37 40 383 A 1

Patentansprüche

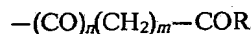
1. Brenzkatechin-Derivate der allgemeinen Formel I



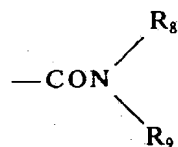
in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, gegebenenfalls substituierten Acyl- oder Aroyl-, Niederalkylsulfonyl- oder Alkylcarbamoylrest bedeuten oder zusammengekommen einen Niederalkyliden- oder Cycloalkylidenrest bilden, X einen elektronegativen Substituenten, wie ein Halogenatom, eine Nitro- oder Cyanogruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfonamido-, Trifluormethyl-, Aldehyd- oder Carboxylgruppe, darstellt und R₃ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einen substituierten Alkyl-, Hydroxyalkyl-, einen gegebenenfalls durch einen C₁₋₄-Alkoxyrest substituierten C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkylrest oder eine C₁₋₄-Carbon- oder -thiocarbonsäure, einen Heteroaralkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Amino-, eine Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfonamid- oder Aldehydgruppe, einen Alkyl- oder Aralkylidencarbonylrest oder eine Carboxylgruppe bedeutet, oder einen der Reste der folgenden Formeln darstellt:



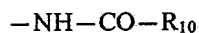
wobei R₄ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, eine Cyano-, Amino- oder Carboxylgruppe oder einen Acylrest darstellt und R₅ ein Wasserstoffatom, eine Amino-, Cyano- oder Carboxylgruppe, einen Alkoxy-carbonyl- oder Carboxyalkenylrest, eine Nitrogruppe, einen Heteroaryl-, einen Acyl-, einen gegebenenfalls substituierten Carboxamido-, Carbamoyl-, Aroyl- oder Heteroaroyl-, einen Hydroxyalkyl- oder Carboxyalkylrest oder einen Rest der Formel $-\text{COZ}$ bedeutet, in dem Z einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring darstellt, oder R₄ und R₅ zusammen einen 5- bis 7gliedrigen, gegebenenfalls substituierten Cycloalkanonring bilden;



wobei n den Wert 0 oder 1 hat, m einen Wert von 0 bis 7 hat und R eine Hydroxylgruppe, einen Alkyl-, Carboxyalkyl-, gegebenenfalls substituierten Alkenyl-, einen Alkoxy-, einen gegebenenfalls substituierten Aminorest, oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring bedeutet;



wobei R₈ und R₉ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylrest darstellen, oder zusammen eine gegebenenfalls substituierte Piperidylgruppe bilden; oder



wobei R₁₀ einen substituierten Alkylrest darstellt, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in denen die Reste R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, C₁₋₄-Alkylreste, gegebenenfalls mit 1-3 C₁₋₄-Alkylresten substituierte Phenylgruppen, Benzylgruppen, gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₄-Acylreste oder gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁₋₄-Alkylreste substituierte Benzoylgruppen bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in denen R₂ ein Wasserstoffatom bedeutet und R₁ einen C₁₋₄-Alkylrest, einen C₁₋₁₈-Acylrest, eine Benzoylgruppe, eine durch ein oder zwei C₁₋₄-Alkylreste, C₁₋₄-Alkoxyreste oder eine gegebenenfalls durch einen C₁₋₄-Alkylrest substituierte Cyclohexylgruppe substituierte Benzoylgruppe, eine Pivaloylgruppe oder eine Äthoxycarbonylmethylcarbamoyloxygruppe darstellt.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in denen R₁ und R₂ zusammengekommen einen C₁₋₄-Alkylrest, oder eine Cyclohexylidengruppe bedeutet.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in denen R₁ und R₂ beide Wasserstoffatome, Methyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl- oder 2,6-Dimethylbenzoylgruppen bedeuten.

6. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel I, in denen R₁ und R₂ beide Wasserstoffatome

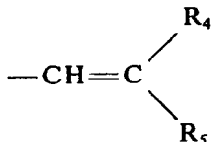
sind.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 der allgemeinen Formel I, in denen X eine Nitro-, Chlor-, Cyano-, Trifluormethyl-, Methylsulfonyl- oder Sulfonamidogruppe in 5- oder 6-Stellung bedeutet.

8. Verbindungen nach Anspruch 7 der allgemeinen Formel I, in denen X eine 5-Nitrogruppe bedeutet.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 der allgemeinen Formel I, in denen R₃ eine Nitro-, Chlor-, Cyano-, -CHO, -COOH, Methylsulfonyl, Sulfonamido, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Dialkylsulfonamidogruppe oder eine C₁₋₄-Hydroxyalkylgruppe bedeutet.

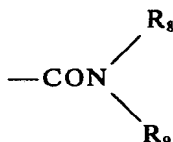
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 der allgemeinen Formel I, in denen R₃ den Rest



bedeutet, wobei R₄ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₄-Alkyl-, Cyano- oder C₁₋₄-Acrylrest darstellt und R₅ einen Cyano-, Carboxyl-, C₁₋₄-Acyl-, einen gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxyl-, Nitro- oder Carboxygruppen, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxyreste oder C₁₋₄-Alkylamino- oder C₁₋₄-Dialkylaminoreste substituierte Benzoylgruppe, einen C₁₋₄-Hydroxyalkylrest, eine Pyridyl- oder Chinolylgruppe, einen C₁₋₈-Carboxyalkylrest, einen C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, einen Aminocarbonyl, einen C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Dialkylaminocarbonylrest darstellt.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 der allgemeinen Formel I, in denen R₃ den Rest $-(\text{CH}_2)_m-\text{COR}$ bedeutet, wobei m einen Wert von 1-7 hat und R eine Hydroxyl- oder Aminogruppe oder eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Dialkylamino- oder eine Adamantylaminogruppe oder einen Rest der Formel $-\text{OC}_{1-18}\text{-Alkyl}$ bedeutet.

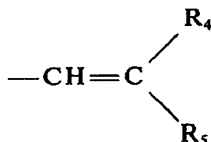
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 der allgemeinen Formel I, in denen R₃ einen Rest der Formel



bedeutet, wobei R₈ ein Wasserstoffatom darstellt und R₉ einen C₁₋₄-Alkyl-, einen Adamantyl-, Benzyl- oder Morpholino-C₁₋₄-Alkylrest bedeutet oder R₈ und R₉ zusammengekommen eine Piperidino- oder eine 4-Cyclohexylcarbonylpiperidino oder 1-Piperidylpiperidinogruppe bedeuten.

13. Verbindungen nach Anspruch 9 der allgemeinen Formel I, in denen R₃ eine der Gruppen NO₂, CN, CHO, COOH und Cl bedeutet.

14. Verbindungen nach Anspruch 10 der allgemeinen Formel I, in denen R₃ eine Gruppe der Formel



darstellt, wobei R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Cyano- oder Acetylgruppe bedeutet und R₅ eine Cyano-, Acetyl-, Benzoyl-, Carboxyl-, Hydroxyethyl- oder Trimethoxybenzoylgruppe bedeutet.

15. Verbindungen nach Anspruch 11 der allgemeinen Formel I, in denen R₃ den Rest $-(\text{CH}_2)_4-\text{COR}$ darstellt, wobei R eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, C₁₋₄-Dialkylamino- oder Adamantylaminogruppe bedeutet.

16. 3,4-Dihydroxy-5-nitro- ω,ω -dicyanostyrol.

17. 4-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-3-methylbut-3-en-2-on.

18. 3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on.

19. 3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on.

20. N-Methyl-N-propargyl-5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäureamid.

21. 4-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-3-methylbut-3-en-2-ol.

22. N-(1-Adamantyl)-5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäureamid.

23. N-Isopropyl-5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäureamid.

24. 4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrozimtsäure.

25. 5-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäure.

26. 2,5-bis-(3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzyliden)-cyclopentanon.

27. 2-Propionyloxy-6-nitrophenol.

28. 1,2-Diacetoxy-3,5-dinitrobenzokatechin.

29. 3',4'-Dihydroxy-5'-nitroacetophenon.

30. 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd.

31. 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzonitril.

32. 4-Chlor-6-nitrobrenzkatechin.

33. 1,2-Dipropionyloxy-3,5-dinitrobenzol.

34. 2-Pivaloyloxy-4,6-dinitrophenol.

35. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

(a) eine säure- oder basenkatalysierte Kondensationsreaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R_1 , R_2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III durchführt,



die eine aktive Methyl- oder Methylgruppe aufweist und in der R_4 und R_5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia



erhalten wird, in der die Substituenten wie vorstehend definiert sind, und deren Doppelbindung gegebenenfalls zu einer Einfachbindung reduziert werden kann; oder

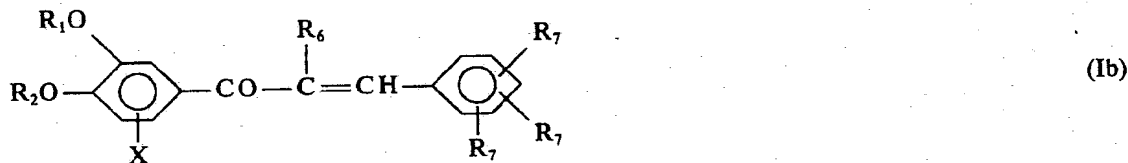
(b) ein Keton der allgemeinen Formel IV



in der R_1 , R_2 und X die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R_6 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt, mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel V



in der R_7 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkoxy- oder Dialkylaminorest bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ib kondensiert,

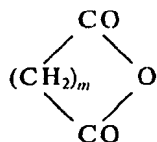


in der R_1 , R_2 , X , R_6 und R_7 wie vorstehend definiert sind; oder

(c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der R_1 und R_2 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem cyclischen Säureanhydrid der allgemeinen Formel VII



(VII) 5

in der m einen Wert von 1 bis 7 hat, oder mit einem Dicarbonsäureesterchlorid der allgemeinen Formel VIII 10



in der m einen Wert von 0 bis 7 und n den Wert 0 oder 1 hat, R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und Hal ein Halogenatom darstellt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IX umsetzt, 15



(IX) 20

deren aromatischer Ring mit dem Rest X substituiert wird, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic erhält,

(Ic) 25
30

die gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel Id reduziert werden kann

(Id) 35
40

oder

(d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



(X) 45

in der R_1 , R_2 und X die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Halogenatom oder einen anderen aktivierten Rest bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel XI 50



(XI) 55

in der R_8 und R_9 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel Ie umsetzt, 60



(Ie) 65

in der R_1 , R_2 , X, R_8 und R_9 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; oder
(e) ein Anilinderivat der allgemeinen Formel XII



10 in der R_1 , R_2 und X die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem aktivierten Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel XIII



in der Y und R_{10} die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umsetzt,



25 in der die Substituenten die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; oder
(f) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



35 in der R_1 und R_2 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X ein Halogenatom darstellt, mit einem Kupfer-(I)-cyanid in einem polaren aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umsetzt, oder gegebenenfalls 2,3-Dihydroxybenzonitril mit Hexamethylentetramin formyliert, wobei eine Verbindung der Formel II erhalten wird, in der X eine Cyanogruppe darstellt; oder
(g) eine Verbindung der Formel XIV



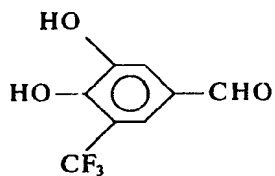
45 nacheinander mit Butyllithium, Trimethylborat und Peroxyameisensäure zu der Verbindung der Formel XV umsetzt,



55 die mit Hexamethylentetramin in Fluoressigsäure zur Verbindung der Formel XVI formyliert werden kann,



65 welche zur Verbindung der Formel XVII entmethyliert werden kann

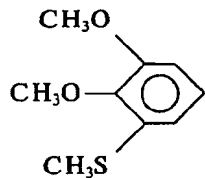


(XVII)

5

oder

(h) die Verbindung der Formel XVIII

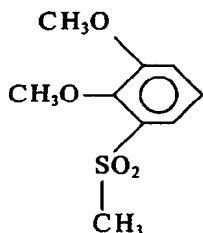


(XVIII)

10

15

mit Peroxyessigsäure behandelt, wobei die Sulfonverbindung der Formel XIX erhalten wird,

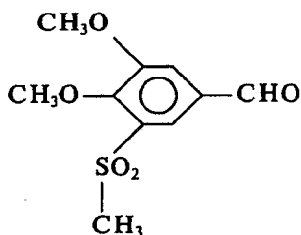


(XIX)

20

25

welche zur Verbindung der Formel XX formyliert wird,

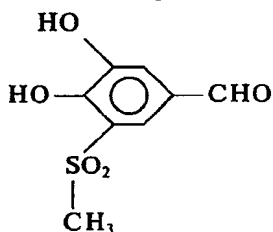


(XX)

30

35

die zu der entsprechenden Hydroxyverbindung der Formel XXI entmethyliert werden kann



(XXI)

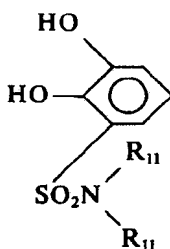
40

45

50

oder

(i) eine Verbindung der allgemeinen Formel XXII



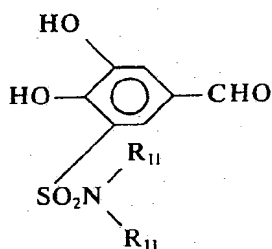
(XXII)

55

60

in der R₁₁ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XXIII

65



(XXIII)

formyliert.

36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und VIII in Gegenwart von Aluminiumchlorid umsetzt.

37. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel Ic nach Clemmensen oder Wolff-Kischner zu den Verbindungen der allgemeinen Formel Id reduziert.

38. Eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 34 zur Verwendung als Arzneistoff.

39. Eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 34 zur Verwendung bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms.

40. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 34 zur Behandlung des Parkinson-Syndroms.

41. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 34 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Parkinson-Syndroms.

42. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 34.

43. Arzneimittel zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 34 und einen Gehalt an Levodopa.

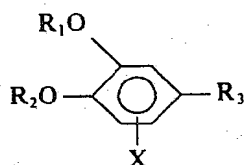
44. Arzneimittel nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich einen peripheren Decarboxylase-Inhibitor enthält.

45. Arzneimittel nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß der Decarboxylase-Inhibitor Carbidopa ist.

46. Arzneimittel nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß der Decarboxylase-Inhibitor Benzerazid ist.

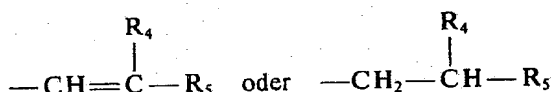
Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind neue pharmakologisch wirksame Brenzkatechin-Derivate der allgemeinen Formel I

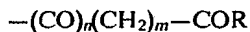


(I)

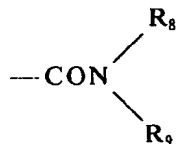
in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, gegebenenfalls substituierten Acyl- oder Aroyl-, Niederalkylsulfonyl- oder Alkylcarbamoylrest bedeuten oder zusammengekommen einen Niederalkylen- oder Cycloalkylenrest bilden, X einen elektronegativen Substituenten, wie ein Halogenatom, eine Nitro- oder Cyanogruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfonamido-, Trifluormethyl-, Aldehyd(-CHO)- oder Carboxyl(-COOH)-gruppe, darstellt und R_3 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einen substituierten Alkyl-, Hydroxyalkyl-, einen gegebenenfalls durch einen C_{1-4} -Alkoxyrest substituierten C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkylrest oder eine C_{1-4} -Carbon- oder -thiocarbonsäure, einen Heteroaralkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Amino-, eine Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfonamid- oder Aldehydgruppe, einen Alkyl- oder Aralkylidencarbonylrest oder eine Carboxylgruppe bedeutet, oder einen der Reste der folgenden Formeln darstellt:



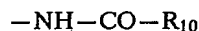
wobei R_4 ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, eine Cyano-, Amino- oder Carboxylgruppe oder einen Acylrest darstellt und R_5 ein Wasserstoffatom, eine Amino-, Cyano- oder Carboxylgruppe, einen Alkoxyacetyl- oder Carboxyalkenylrest, eine Nitrogruppe, einen Heteroaralkyl-, einen Acyl-, einen gegebenenfalls substituierten Carboxyamido-, Carbamoyl-, Aroyl- oder Heteroaroyl-, einen Hydroxyalkyl- oder Carboxyalkylrest oder einen Rest der Formel $-COZ$ bedeutet, in dem Z einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring darstellt, oder R_4 und R_5 zusammen einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten Cycloalkanonring bilden;



wobei n den Wert 0 oder 1 hat, m einen Wert von 0 bis 7 hat und R eine Hydroxylgruppe, einen Alkyl-, Carboxyalkyl-, gegebenenfalls substituierten Alkenyl-, einen Alkoxy-, einen gegebenenfalls substituierten Aminorest, oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring bedeutet;



wobei R_8 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylrest darstellen, oder zusammen eine gegebenenfalls substituierte Piperidylgruppe bilden; oder



wobei R_{10} einen substituierten Alkylrest darstellt; und ihrer physiologisch verträglichen Salze.

Der Begriff "Alkylrest" bedeutet für sich allein oder als Teil einer anderen Gruppe unverzweigte oder verzweigte Reste mit bis zu 20, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1–4 Kohlenstoffatomen. Der Begriff "Niederalkylrest" bedeutet für sich allein oder als Teil eines anderen Restes verzweigte oder unverzweigte Reste mit 1–7, vorzugsweise 1–4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele für die Alkyl- und Niederalkylreste sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Octyl-, Decyl-, Dodecyl- und Stearylgruppe sowie die verschiedenen verzweigt-kettigen Isomeren davon.

Die Begriffe "Alkenylrest" und "Alkynylrest" bezeichnen die vorstehend als Alkylreste erläuterten Gruppen mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung bzw. mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung. Die Alkenyl- und Alkynylreste können bis zu 12, vorzugsweise 1–8, insbesondere 1–4 Kohlenstoffatome enthalten.

Der Begriff "Acylrest" bezeichnet für sich allein oder als Teil einer anderen Gruppe einen Alkylcarbonyl- oder Alkenylcarbonylrest, wobei die Alkyl- und Alkenylreste wie vorstehend definiert sind.

Der Begriff "Aroylrest" bezeichnet für sich allein oder als Teil einer anderen Gruppe einen Arylcarbonylrest, wobei der Arylrest monocyclisch oder bicyclisch mit 6–10 Kohlenstoffatomen im Ringteil ist. Spezielle Beispiele für Arylreste sind die Phenyl- und Naphtylgruppe.

Der Begriff "Niederalkylenrest" bezeichnet eine 2–8, vorzugsweise 2–4 Kohlenstoffatome enthaltende Kette. In ähnlicher Weise bezeichnet der Begriff "Cycloalkylenrest" einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3–8, insbesondere 5–7 Kohlenstoffatomen.

Der Begriff "Alkoxyrest" bezeichnet für sich allein oder als Teil einer anderen Gruppe einen an einen Sauerstoff gebundenen Alkylrest gemäß vorstehender Definition.

Der Begriff "Cycloalkylrest" bezeichnet gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffreste mit 3–8, insbesondere 5–7 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele sind die Cyclophentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- und Adamantylgruppe.

Der Begriff "Aralkylrest" bezeichnet Alkylreste gemäß vorstehender Definition, die einen Arylsubstituenten tragen. Ein spezielles Beispiel ist die Benzylgruppe.

Der Begriff "Halogenatom" bezeichnet Chlor-, Brom-, Fluor- oder Jodatome, wobei Chlor- und Bromatome bevorzugt sind.

Die Begriffe "Heteroaroylrest", "Heteroarylrest" und "Heteroaralkylrest" bezeichnen einen an einen Aroyl-, Aryl- oder Aralkylrest gemäß vorstehender Definition gebundenen monocyclischen oder cyclischen Rest mit bis zu 3 S-, N- und/oder O-Atomen. Spezielle Beispiele sind die Morpholinyl-, Piperidyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyridyl-, Pyrrollyl-, Chinolyl- und Chinolinylgruppe.

Innerhalb der Brenzkatechin-Derivate der Erfindung sind folgende Gruppen bevorzugt:

a) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen die Reste R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, C_{1-4} -Alkylreste, gegebenenfalls mit 1–3 C_{1-4} -Alkylresten substituierte Phenylgruppen, Benzylgruppen, gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C_{1-4} -Acylreste oder gegebenenfalls durch ein oder zwei C_{1-4} -Alkylreste substituierte Benzoylgruppen bedeuten;

b) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet und R_1 einen C_{1-4} -Alkylrest, einen C_{1-18} -Acylrest, eine Benzoylgruppe, eine durch ein oder zwei C_{1-4} -Alkylreste, C_{1-4} -Alkoxyreste oder eine gegebenenfalls durch einen C_{1-4} -Alkylrest substituierte Cyclohexylgruppe substituierte Benzoylgruppe, eine Pivaloylgruppe oder eine Äthoxycarbonylmethylcarbamoyloxygruppe darstellt;

c) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 und R_2 zusammengekommen einen C_{1-4} -Alkylenrest, insbesondere die Methylengruppe, oder eine Cyclohexylenidengruppe bedeutet;

d) Stärker bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 und R_2 beide Wasserstoffatome, Methyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl- oder 2,6-Dimethylbenzoylgruppen bedeuten.

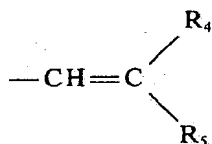
e) Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 und R_2 beide Wasserstoffatome sind.

f) Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X eine Nitro-, Chlor-, Cyano-, Trifluor-

methyl-, Methylsulfonyl- oder Sulfonamidogruppe in 5- oder 6-Stellung (gezählt von R₃ in 1-Stellung) bedeutet. Besonders bevorzugt ist X eine 5-Nitrogruppe.

g) Bevorzugt sind ferner diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I in denen R₃ eine Nitro-, Chlor-, Cyano-, -CHO, -COOH, Methylsulfonyl, Sulfonamido, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Dialkylsulfonamidogruppe oder eine C₁₋₄-Hydroxyalkylgruppe bedeutet;

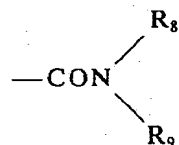
h) bevorzugt sind ferner diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₃ den Rest



bedeutet, wobei R₄ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₄-Alkyl-, Cyano- oder C₁₋₄-Acylrest darstellt und R₅ einen Cyano-, Carboxyl-, C₁₋₄-Acyl-, einen gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxyl-, Nitro- oder Carboxygruppen, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxyreste oder C₁₋₄-Alkylamino- oder C₁₋₄-Dialkylaminoreste substituierte Benzoylgruppe, einen C₁₋₄-Hydroxyalkylrest, eine Pyridyl- oder Chinolylgruppe, einen C₁₋₈-Carboxyalkylrest, einen C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, einen Aminocarbonyl, einen C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Dialkylaminocarbonylrest darstellt;

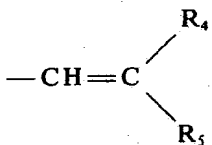
i) bevorzugt sind ferner die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₃ den Rest -(CH₂)_m-COR bedeutet, wobei m einen Wert von 1-7, bevorzugt 3-5, insbesondere 4 hat und R eine Hydroxyl- oder Aminogruppe oder eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Dialkylamino- oder eine Adamantylaminogruppe oder einen Rest der Formel -OC₁₋₁₈-Alkyl bedeutet;

j) bevorzugt sind schließlich auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₃ einen Rest der Formel



bedeutet, wobei R₈ ein Wasserstoffatom darstellt und R₉ einen C₁₋₄-Alkyl-, einen Adamantyl-, Benzyl- oder Morpholino-C₁₋₄-Alkylrest bedeutet oder R₈ und R₉ zusammengefasst eine Piperidino- oder eine 4-Cyclohexylcarbonylpiperidino oder 1-Piperidylpiperidinogruppe bedeuten.

k) Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₃ eine der Gruppen NO₂, CN, CHO, COOH und Cl bedeutet. Insbesondere sind auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen R₃ eine Gruppe der Formel



darstellt, wobei R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Cyano- oder Acetylgruppe bedeutet und R₅ eine Cyano-, Acetyl-, Benzoyl-, Carboxyl-, Hydroxyethyl- oder Trimethoxybenzoylgruppe bedeutet. Schließlich sind besonders bevorzugt die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₃ den Rest -(CH₂)₄-COR darstellt, wobei R eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, C₁₋₄-Dialkylamino- oder Adamantylaminogruppe bedeutet.

Zahlreiche Verbindungen der Erfindung bilden Salze mit Basen (bspw. die Verbindungen, die eine Carboxylgruppe enthalten), oder bilden Säureadditionssalze, wie Hydrochloride oder Hydromesylate (die Verbindungen mit einer Aminofunktion). Die Salze stellen einen Teil der Erfindung dar. Bevorzugt sind die physiologisch verträglichen Salze; andere Salze können jedoch beispielsweise zur Reinigung der Verbindungen oder als Zwischenprodukte nützlich sein.

Der Begriff "gegebenenfalls substituiert", der im Zusammenhang mit verschiedenen Resten verwendet wird, bezeichnet Halogensubstituenten, wie Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder Trifluormethylgruppen, Alkoxy-, Aryl-, Alkyl-aryl-, Halogenaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Hydroxy-, Alkylamino-, Alkanoylamino-, Arylcarbonylamino-, Nitro-, Cyano-, Thiol- oder Alkylthio-Substituenten. Die "gegebenenfalls substituierten" Reste können 1 bis 3, vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere einen der genannten Substituenten tragen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Diese können beispielsweise durch Kondensation eines Aldehyds der allgemeinen Formel II



5

in der R_1 , R_2 und X wie vorstehend definiert sind, in einer basisch oder sauer katalysierten Reaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



10

die eine aktive Methyl- oder Methylengruppe aufweist, und in der R_4 und R_5 wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia



20

erhalten wird, in der R_4 und R_5 wie vorstehend definiert sind. Die Doppelbindung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia kann gegebenenfalls zu einer Einfachbindung reduziert werden.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II stellen zusätzlich zu ihren wertvollen pharmakologischen Eigenschaften neue wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung anderer wertvoller Verbindungen der Erfindung dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen X eine Cyanogruppe bedeutet, können aus den entsprechenden Verbindungen, in denen X ein Halogenatom, vorzugsweise ein Bromatom ist, durch Umsetzung dieser Verbindungen mit Kupfer(I)-cyanid in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie Pyridin, N-Methylpyrrolidon oder einem N,N-Dialkylformamid, bei erhöhter Temperatur (100 bis 200°C) hergestellt werden.

30

In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen X eine Cyanogruppe in 5-Stellung bedeutet, durch Formylierung von 2,3-Dihydroxybenzonitril mit Hexamethylenetetramin hergestellt werden.

35

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen X eine 5-Trifluormethylgruppe bedeutet, können ausgehend von 3-Methoxytrifluormethylbenzol der Formel XIV hergestellt werden.



40

45

Diese Verbindung wird zunächst mit Butyllithium und dann mit Trimethylborat und anschließend mit Perameisensäure behandelt, wobei die Verbindung der Formel XV erhalten wird.



50

55

Diese Verbindung wird mit Hexamethylenetetramin in Trifluoressigsäure formyliert, wobei die Verbindung der Formel XVI entsteht,

60



65

welche gewünschtenfalls entmethyliert wird, beispielsweise mit Bortribromid. Dabei entsteht die Verbindung der Formel XVII.



10

Verbindungen der Formel II, in denen X eine 5-Methylsulfonylgruppe bedeutet, können aus 2,3-Dimethoxythioanisol der Formel XVIII hergestellt werden.



25

Diese Verbindung wird zunächst beispielsweise mit Peroxyessigsäure behandelt, wobei das entsprechende Sulfon der Formel XIX erhalten wird.



35

Diese Verbindung wird dann mit Hexamethylentetramin in Trifluoressigsäure formyliert. Es entsteht die Verbindung der Formel XX.



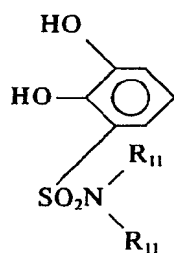
50

Diese Verbindung kann gewünschtenfalls entmethyliert (HBr oder BBr₃) werden, wobei die Verbindung der Formel XXI erhalten wird.



65

Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen X eine Sulfonamidogruppe bedeutet, können durch Formylierung eines 2,3-Dihydroxybenzolsulfonamids der allgemeinen Formel XXII

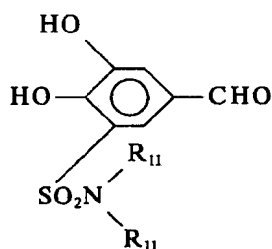


(XXII)

5

in der R_{11} ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XXIII erhalten werden.

10



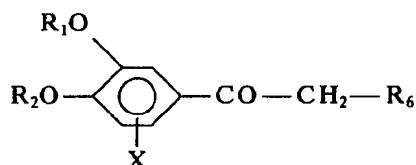
(XXIII)

15

20

In einer anderen Ausführungsform können Verbindungen der allgemeinen Formel I auch aus einem Keton der allgemeinen Formel IV

25

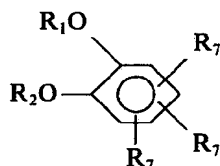


(IV)

30

in der R_1 , R_2 und X wie vorstehend definiert sind und R_6 ein Wasserstoffatom und einen Alkylrest bedeutet, durch Kondensation mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel V

35

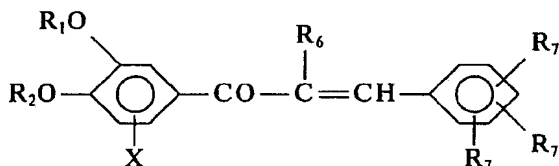


(V)

40

in der R_7 ein Wasserstoffatom, einen Alkyl-, Alkoxy- oder Dialkylaminorest darstellt, hergestellt werden. Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel Ib erhalten,

45



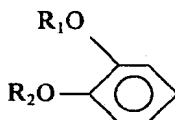
(Ib)

50

in der R_1 , R_2 , X , R_6 und R_7 wie vorstehend definiert sind.

55

In einer weiteren Ausführungsform können Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen substituierten Alkylrest bedeutet, durch Friedel-Craft's-Reaktion aus einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

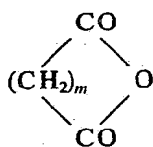


(VI)

60

in der R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden. Hierzu wird die Verbindung der allgemeinen Formel VI in Gegenwart von Aluminiumchlorid entweder mit einem cyclischen Säureanhydrid der allgemeine Formel VII

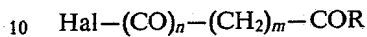
65



(VII)

5

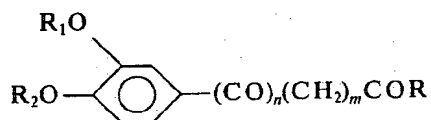
in der m einen Wert von 1 bis 7 hat, oder alternativ mit einem Dicarbonsäureesterchlorid der allgemeinen Formel VIII



10

umgesetzt, in der m einen Wert von 0 bis 7 und n den Wert 0 oder 1 hat, R wie vorstehend definiert ist und Hal ein Halogenatom bedeutet. Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel IX erhalten,

15

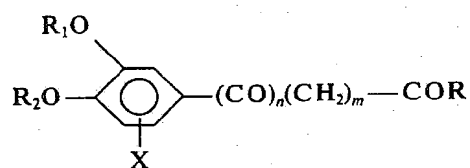


(IX)

20

in der der aromatische Ring mit dem Rest X substituiert wird, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel Ic erhalten werden,

25



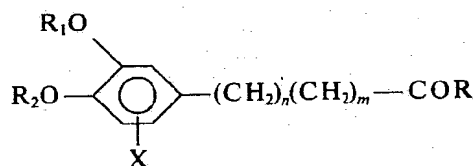
(Ic)

30

in der R, R₁, R₂ und X wie vorstehend definiert sind.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel Ic kann die Carbonylgruppe in üblicher Weise zu einer Methylengruppe reduziert werden (Clemmensen- oder Wolff-Kischner-Reduktion). Dabei werden Verbindungen der allgemeinen Formel Id erhalten.

35

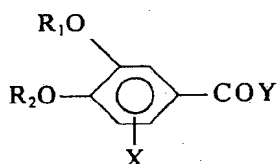


(Id)

40

Die Verbindungen der Erfindung, in denen R₃ einen substituierten Carbamidorest bedeutet, können durch Umsetzung eines aktivierten Benzoesäure-Derivates der allgemeinen Formel X

45

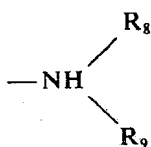


(X)

50

in der R₁, R₂ und X wie vorstehend definiert sind und Y ein Halogenatom oder einen anderen aktivierten Rest bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel XI

55

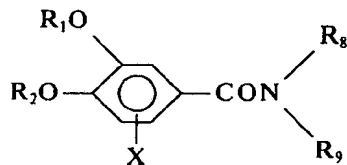


(XI)

60

in der R₈ und R₉ wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden. Es entstehen Verbindungen der allgemeinen Formel Ic

65



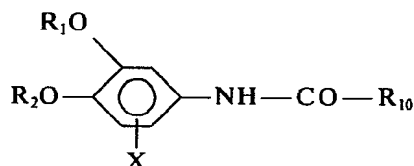
(Ie)

5

in der R₁, R₂, X, R₈ und R₉ wie vorstehend definiert sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₃ einen acylierten Aminorest bedeutet und die die allgemeine Formel If aufweisen,

10

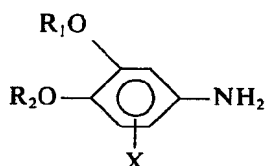


(If)

15

in der R₁, R₂, X und R₁₀ wie vorstehend definiert sind, können durch Umsetzung eines Anilinderivates der allgemeinen Formel XII

20



(XII)

25

in der R₁, R₂ und X wie vorstehend definiert sind, mit einem aktivierten Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel XIII hergestellt werden,

30



(XIII)

in der Y und R₁₀ wie vorstehend definiert sind.

Die Erfindung betrifft auch die Anwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als Arzneistoffe. Gegenstand der Erfindung sind somit auch Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten. Die Arzneimittel können die Verbindungen der Formel I als einzigen Wirkstoff oder in Kombination mit anderen Arzneistoffen enthalten.

35

Insbesondere eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des Parkinson-Syndroms. Für diese Indikation werden die Verbindungen der Erfindung bevorzugt mit Levodopa verabreicht, und zwar in den gleichen oder in verschiedenen Dosierungsformen. Ferner können periphere Dopa-Decarboxylase (DDC)-Inhibitoren, wie Carbidopa oder Benseracit, zugesetzt werden. Dies ist aber nicht unbedingt erforderlich.

40

Die Verbindungen der Erfindung können in verschiedenen Dosierungsformen zur Verabreichung auf geeignetem enteralem oder parenteralem Weg gegeben werden. Als Dosierungsformen kommen beispielsweise Tabletten, Pillen oder Injektionsflüssigkeiten in Betracht, die in üblicher Weise hergestellt werden können. Die Wirkstoffe können mit üblichen, pharmazeutisch verträglichen Träger-, Hilfs- und Zusatzstoffen, wie Gleitmitteln oder Füllstoffen, verbunden werden.

45

Brenzkatechin-O-methyltransferase (COMT) katalysiert die Übertragung der Methylgruppe von S-Adenosyl-L-methionin auf eine Anzahl von Verbindungen mit Brenzkatechin-Struktur. Dieses Enzym ist wichtig bei der extraneuronalen Inaktivierung von Brenzkatechinaminen und Arzneistoffen mit Brenzkatechin-Struktur. COMT ist eines der wichtigsten Enzyme, die in den Metabolismus von Brenzkatechinaminen eingreifen. Es kommt in den meisten Geweben, sowohl in der Peripherie als auch im Zentralnervensystem, vor. Die höchsten Aktivitäten werden in der Leber, im Darm und in der Niere gefunden. COMT liegt vermutlich in einer löslichen und in einer membrangebundenen Form vor. Der genaue Charakter der beiden Formen ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

50

55

Beim Parkinson-Syndrom sind die dopaminergen Neuronen, insbesondere die Nigrostriatalneuronen, geschädigt, was zu einem Dopamin-Mangel in den Basalganglien des Gehirns führt. Dieser Mangel kann durch Levodopa ausgeglichen werden, das sich im Zentralnervensystem unter dem Einfluß von DDC in Dopamin umwandelt.

Derzeit wird eine Behandlung mit Levodopa fast immer durch die Gabe eines peripheren DDC-Inhibitors ergänzt, um eine frühzeitige Dopaminbildung zu verhindern und dadurch einen Anstieg der Levodopa-Konzentration im Gehirn und eine Abnahme der peripheren Nebenwirkungen von Dopamin zu erreichen.

60

Zusätzlich zu DDC metabolisiert COMT Levodopa und wandelt es in 3-O-Methyldopa (3-OMD) um. 3-OMD durchdringt die Blut-Gehirn-Schranke über ein aktives Transportsystem ohne weiteres. Alleine ist es therapeutisch unwirksam und schädlich, wenn es in Konkurrenz zu Levodopa steht. 3-OMD sammelt sich im Gewebe an, da seine Halbwertszeit (etwa 15 Stunden) im Vergleich zu Levodopa (etwa 1 Stunde) lang ist. Die hohe Aktivität von COMT steht in deutlichem Bezug zur geringen Wirkung von Levodopa, die trotz der Anwesenheit von peripheren DDC-Inhibitoren beobachtet wird.

65

Zusätzlich zu Monoaminoxidase (MAO) ist COMT ein wichtiges Enzym, das am Amin-Metabolismus teilnimmt. Durch Hemmung des Metabolismus von endogenen Aminen (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) im Gehirn verringern die COMT-Inhibitoren die Zersetzung dieser Verbindungen. Sie können sich deshalb zur Behandlung von Depressionen eignen.

5 Durch wirksame Inhibierung von peripherem COMT lenken die COMT-Inhibitoren den Weg des Levodopa-Metabolismus in Richtung auf eine Decarboxylierung, wodurch mehr Dopamin entsteht, was bei der Behandlung von Bluthochdruck und Herzversagen wichtig ist.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die Verbindungen der Erfindung besonders wirksame COMT-Inhibitoren darstellen. Sie eröffnen neue, bisher unbekannte Möglichkeiten für die Behandlung des
10 Parkinson-Syndroms. Außerdem eignen sich die Verbindungen der Erfindung auch zur Behandlung von Depressionen und Herzversagen sowie von Bluthochdruck.

Die neuen COMT-Inhibitoren der Erfindung, die die Entstehung von 3-OMD hemmen, können die ungünstigen Nebenwirkungen des Langzeitgebrauchs von Levodopa vermindern. Außerdem können die Levodopa-Dosen vermindert werden. Es wurde gezeigt, daß die Levodopa-Dosis um die Hälfte oder auf ein Drittel der Dosis
15 vermindert werden kann, die ohne COMT-Inhibitor verwendet wird. Da die Dosierung von Levodopa individuell verschieden ist, ist es schwierig, einen absoluten Bereich anzugeben. Es wurde jedoch festgestellt, daß niedrige Dosierungen von 25 bis 50 mg pro Tag als Anfangsdosis ausreicht.

Eine erste klinische Studie mit Gallium-n-butylester, einem bekannten COMT-Inhibitor, zeigte, daß diese Verbindung eine günstige Wirkung auf Parkinson-Patienten ausübte. Die Untersuchung wurde jedoch wegen
20 der hohen Toxizität von Gallium-n-butylester abgebrochen.

Die COMT-inhibierende Wirkung der Verbindungen der Erfindung wurde nach folgenden Verfahren getestet.

Bestimmung der COMT-Aktivität in vitro

25 Die in vitro-Aktivität von COMT wurde in Enzym-Zubereitungen bestimmt, die aus dem Gehirn und der Leber von weiblichen Han:Wist-Ratten mit einem Gewicht von etwa 100 g gewonnen wurden. Die Ratten wurden durch Kohlendioxid getötet und die Gewebe entfernt und bei -80°C bis zur Bestimmung der Enzym-Aktivität gelagert.

Die Enzym-Zubereitungen wurden durch Homogenisierung des Gewebes in 10 mM Phosphatpuffer vom pH-Wert 7,4 (1 : 10 Gewicht g/ml), der 0,5 mM Dithiotreitol enthielt, hergestellt. Das Homogenat wurde 20
30 Minuten bei $15\,000 \times G$ zentrifugiert. Der Rückstand wurde 60 Minuten bei $100\,000 \times G$ erneut zentrifugiert. Alle Verfahren wurden bei $+4^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Der Überstand der letzten Zentrifugierung ($100\,000 \times G$) wurde zur Bestimmung der Aktivität des löslichen COMT-Enzyms verwendet.

Bestimmung von IC_{50}

35 Zur Bestimmung wurde die COMT-Aktivität bei unterschiedlichen Arzneistoff-Konzentrationen des Reaktionsgemisches gemessen, das das Enzym-Präparat, 0,4 mM Dihydroxybenzoesäure (Substrat), 5 mM Magnesiumchlorid, 0,2 mM S-Adenosyl-L-methionin und den COMT-Inhibitor in 0,1 M Phosphatpuffer enthielt und den pH-Wert 7,4 aufwies. Zur Vergleichsprobe wurde kein COMT-Inhibitor zugesetzt. Das Gemisch wurde 40
40 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde die Umsetzung durch Zugabe von Perchlorsäure abgebrochen und die gefällten Proteine abzentrifugiert (10 Minuten; $4000 \times G$). Die Enzym-Aktivität wurde durch Bestimmung der Konzentration von 3-Methoxy-4-hydroxybenzoesäure, die aus dem Substrat des COMT (Dihydroxybenzoesäure) entsteht, durch HPLC unter Verwendung eines elektro-chemischen Detektors gemessen. Die Chromatographie wurde durch Injektion von 20 μl der Probe in eine Spherisorb ODS-Säule mit den Abmessungen
45 $4,6 \times 150$ mm (Teilchengröße: 5 μm) durchgeführt. Die Umsetzungsprodukte wurden aus der Säule mit 20% Methanol, enthaltend 0,1 M Phosphat, 20 mM Citronensäure, 0,15 mM EDTA, pH 3,2, bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 1,5 ml/Minute eluiert. Der elektro-chemische Detektor wurde auf eine Spannung von 0,9 V gegen eine Ag/AgCl-Elektrode eingestellt. Die Konzentration des Reaktionsproduktes, 3-Methoxy-4-hydroxybenzoesäure, wurde mit den Vergleichsproben und den den COMT-Inhibitor enthaltenden Proben verglichen.
50 Der IC_{50} -Wert ist die Konzentration, die eine 50%ige Abnahme der COMT-Aktivität bewirkt.

Wirkung der COMT-Inhibitoren in vivo

55 Männliche Han:Wist-Ratten mit einem Gewicht von 200 bis 250 g wurden in dem Experiment verwendet. Die Vergleichsgruppe erhielt 50 mg/kg Carbidopa 30 Minuten vor der Gabe von 50 mg/kg Levodopa. Die Testgruppe erhielt ebenfalls 50 mg/kg Carbidopa 30 Minuten vor der Gabe von Levodopa und COMT-Inhibitor. Die Arzneistoffe wurden oral gegeben.

Probenentnahme

60 Etwa 0,5 ml Blut wurde aus der Schwanzarterie entnommen. Die Probe wurde auf Eis koaguliert. Danach wurde die Probe zentrifugiert und das Serum abgetrennt. Das Serum wurde bei -80°C bis zur Bestimmung der Konzentrationen von Levodopa und seines Metaboliten 3-OMD gelagert.

Bestimmung der Konzentrationen von Levodopa und 3-OMD im Serum

65 Serum (z. B. 100 μl) wurde mit einem gleichen Volumen 0,4 M Perchlorsäure, 0,1% Natriumsulfat und 0,01%

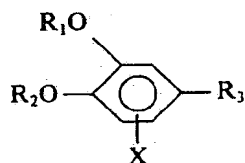
EDTA versetzt, das Dihydroxybenzylamin als internen Standard enthielt. Die Probe wurde vermischt und auf Eis gehalten. Danach wurden die Proteine abzentrifugiert (10 Minuten; $4000 \times G$) und die Konzentrationen von Levodopa und 3-OMD durch HPLC unter Verwendung eines elektro-chemischen Detektors bestimmt. Die Verbindungen wurden in einer Ultrasphere ODS-Säule mit den Abmessungen $4,6 \times 150$ mm unter Verwendung eines Laufmittels aufgetrennt, das 4% Acetonitril, 0,1 M Phosphatpuffer, 20 mM Citronensäure, 0,15 mM EDTA, 2 mM Octylsulfonsäure und 0,2% Tetrahydropholan enthielt und den pH-Wert 2,8 aufwies. Die Strömungsgeschwindigkeit betrug 2 ml/Minuten. Der elektro-chemische Detektor wurde auf +0,8 V gegen eine Ag/AgCl-Elektrode eingestellt. Die Konzentrationen der Testverbindungen wurden durch Vergleich der Peak-Höhen mit dem des internen Standards bestimmt. Das Verhältnis wurde zur Berechnung der Serumkonzentrationen von Levodopa und 3-OMD bei den Vergleichstieren und den mit dem COMT-Inhibitor behandelten Tieren verwendet.

Ergebnisse


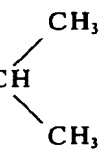

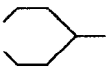

Die besten COMT-Inhibitoren der Erfindung zeigten eine mehr als 1000mal stärkere Wirkung in vitro als die wirkungsstärkste bekannte Verbindung U-0521 (Tabelle I). Auch die oral verabreichten COMT-Inhibitoren zeigten eine deutlich höhere Hemmung der Erzeugung von 3-OMD im Serum als U-0521 (Tabelle II). Die Vergleichsverbindung U-0521 durchdringt außerdem die Blut-Gehirn-Schranke und hemmt die Aktivität der Thyrosin-Hydroxylase, wodurch die Biosynthese von lebenswichtigen Brenzkatechinaminen blockiert wird. Im Gegensatz dazu sind die Verbindungen der Erfindung COMT-spezifisch und durchdringen die Blut-Gehirn-Schranke nicht in nennenswertem Maß.

Ergebnisse in vitro

Tabelle I



Beispiel	R ₁	R ₂	X	R ₃	COMT-Hemmung im Gehirngewebe (IC ₅₀ (nM))
Verbindung					
79	H	H	5-NO ₂		3
11	H	H	5-NO ₂		5
8	H	H	5-NO ₂		6
6	H	H	5-NO ₂		12
110	H	H	5-NO ₂	NO ₂	12
109	H	H	5-NO ₂		16
130	CH ₃ (CH ₂) ₂ C	H	5-NO ₂	NO ₂	18
5	H	H	5-NO ₂		20
27	H	H	5-NO ₂		20

Beispiel	R ₁	R ₂	X	R ₃	COMT-Hemmung im Gehirngewebe (IC ₅₀ (nM))
Verbindung					
16	H	H	5-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	23
111	H	H	5-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \text{---} \text{H} \end{array}$	24
113	H	H	5-NO ₂	Cl	25
112	H	H	5-NO ₂	CH	30
28	H	H	5-NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONH- 	27
26	H	H	5-NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONH- 	33
3	H	H	5-NO ₂	CH=CH-COOH	37
128	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C} \end{array}$	5-NO ₂	NO ₂	60
127	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C} \end{array} \text{5-NO}_2$		NO ₂	75
24	H	H	5-NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	90
109	H	H	5-NO ₂	H	140
131	(CH ₃) ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array}$	5-NO ₂	NO ₂	220
41	H	H	6-NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	380
54	H	H	5-Cl	CONH- 	400
67	CH ₃ CO	CH ₃ CO	6-NO ₂	CO-N  -CO- 	750

Beispiel	R ₁	R ₂	X	R ₃	COMT-Hemmung im Gehirngewebe (IC ₅₀ (nM))
Verbindung					
U-0521	H	H	5-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{COCH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	6000

Tabelle II

In vivo Ergebnisse

Orale Dosis	Verbindung	3-OMD Konzentration % des Vergleichs	
		1 h	5 h
3 mg/kg	Beispiel 110	-97	-80
4,3 mg/kg	Beispiel 127	-67	-76
4,7 mg/kg	Beispiel 128	-70	-77
4,3 mg/kg	Beispiel 131	-92	-83
4,1 mg/kg	Beispiel 130	-98	-92
30 mg/kg	Beispiel 19	-99	-76
30 mg/kg	Beispiel 111	-100	-65
30 mg/kg	Beispiel 5	-96	-89
30 mg/kg	Beispiel 6	-84	-49
30 mg/kg	Beispiel 11	-63	-26
30 mg/kg	Beispiel 8	-58	-34
100 mg/kg	Beispiel 24	-86	-41
100 mg/kg	U-0521	-34	-14

Die Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der Erfindung in vitro (Tabelle I) mehr als 1000mal stärker aktiv sind als die Vergleichsverbindung (U-0521). Bei oraler Gabe hemmen die neuen Verbindungen COMT ebenfalls in vivo deutlich besser als die Vergleichsverbindung. Dies zeigt sich als verminderte 3-OMD-Konzentration im Serum (Tabelle II). Die Vergleichsverbindung U-0521 durchdringt außerdem die Blut-Gehirn-Schranke und hemmt unspezifisch die Thyrosin-Hydroxylase, die für die Biosynthese von Brenzkatechinaminen ausschlaggebend ist.

Fig. 1 zeigt die 3-OMD-Serumkonzentrationen für die neue Verbindung (z. B. gemäß Beispiel 5) und für eine Vergleichsverbindung, die keinen COMT-Inhibitor enthält. Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie bei den vorstehend erläuterten in vivo-Experimenten. Fig. 2 zeigt die Levodopa-Serumkonzentrationen nach den gleichen Behandlungen. Aus diesen Figuren geht hervor, daß die Verbindungen der Erfindung die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöht und den Spiegel des schädlichen Metaboliten 3-OMD absenkt. Die im Serum beobachtete Änderung spiegelt sich in den Konzentrationen von 3-OMD und Levodopa im Gehirn.

Spezifität der COMT-Inhibierung

Die Verbindungen der Erfindung sind spezifische COMT-Inhibitoren und hemmen keine anderen essentiellen Enzyme. Dies zeigt sich in vitro Versuchen, die wie vorstehend beschrieben durchgeführt wurden.

Tabelle III

IC₅₀ (nM)

Verbindung	COMT	TH	DBH	DDC	MAO-A	MAO-B	
Beispiel 87	3	38.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	10
Beispiel 11	5	18.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	
Beispiel 8	6	21.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	
Beispiel 6	12	50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	
Beispiel 110	12	14.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	
Beispiel 19	16	17.500	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	15
Beispiel 5	20	21.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	
Beispiel 111	24	50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	
U-0521	6000	24.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	> 50.000	

TH = Thyrosin-Hydroxylase, DBH = Dopamin- β -hydroxylase, MAO-A und -B = Monoamin-Oxidase-A und -B.

Die COMT-Inhibitoren der Erfindung sind extrem spezifisch. Sie hemmen COMT wirksam bei niedrigen Konzentrationen, während die Hemmung anderer Enzyme, die am Metabolismus von Brenzkatechinaminen beteiligt sind, 1000- bis 10 000mal höhere Konzentrationen erfordert. Der Unterschied zwischen der Hemmung von TH und COMT ist bei der Vergleichsverbindung U-0521 nur 4fach.

IC₅₀ stellt die Konzentration dar, die 50% der Enzymaktivität hemmt.

Toxizität

Die COMT-Inhibitoren der Erfindung sind nicht toxisch. Der Wert LD₅₀ für 3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on (Beispiel 11) beträgt bei oraler Gabe in der Ratte mehr als 2500 mg/kg.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

3-Nitro-5-[2-(4-pyridyl)-vinyl]-brenzkatechin

Eine Lösung von 2,0 g (0,011 Mol) 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 2,23 g (0,024 Mol) 4-Picolin in 9,0 ml Essigsäureanhydrid wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann werden etwa 15 ml Isopropanol zugegeben und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Es kristallisiert das Diacetyl-Derivat des gewünschten Produktes. Nach dem Abfiltrieren wird das Produkt in 100 ml 0,5 N Salzsäure suspendiert und 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag filtriert, mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1,89 g (67%) der Titelverbindung vom F. über 350°C.

Beispiel 2

3-Nitro-5-[2-(4-chinolyl)-vinyl]-brenzkatechin

Das Verfahren von Beispiel 1 wird unter Verwendung von 2,0 g (0,011 Mol) 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 3,44 g (0,024 Mol) 4-Chinaldin wiederholt. Ausbeute: 1,7 g (50%) der Titelverbindung vom F. 250°C (Zers.).

Beispiel 3

4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrozimtsäure

Eine Lösung von 1,0 g 5-Nitrovanillin und 4,0 g Malonsäure in 10 ml Pyridin wird 50 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,44 g (36%). Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit der angenommenen Struktur überein.

Beispiel 4

3,4-Dihydroxy-4,β-dinitrostyrol

Eine Lösung von 3,66 g (0,02 Mol) 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd, 3,66 g (0,06 Mol) Nitromethan und 3,31 g Ammoniumacetat in 10 ml wasserfreiem Äthanol wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt. Das Gemisch wird mit Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 g (40%) der Titelverbindung vom F. 258 bis 260°C.

Beispiel 5

3,4-Dihydroxy-5-nitro- ω,ω -dicyanostyrol

5 Das Verfahren von Beispiel 4 wird unter Verwendung von 3,0 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 3,0 g Malonodinitril wiederholt. Das Produkt wird aus Methanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 g (50%) der Titelverbindung vom F. 205 bis 209°C.

Beispiel 6

4-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-3-methylbut-3-en-2-on

10 Eine Lösung von 0,5 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd in 2,0 ml Butanon wird mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach etwa 15 Stunden Stehen wird Diäthyläther zu der Lösung gegeben und diese filtriert. Das
15 Produkt wird aus Isopropanol kristallisiert. Ausbeute: 0,2 g (30%) der Titelverbindung vom F. 139 bis 141°C.

Beispiel 7

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzyliden)-2,4-pentandion

20 Eine Lösung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,00 g 2,4-Pentandion in 10 ml Tetrahydrofuran wird mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach etwa 15 Stunden Stehen bei 5°C wird das Produkt abfiltriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 1,2 g (50%) der Titelverbindung vom F. 175 bis 178°C.

Beispiel 8

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

25 Eine Lösung von 0,55 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 0,36 g Acetophenon in 10 ml Methanol wird
30 mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach etwa 15 Stunden Stehen bei 5°C wird das Produkt abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Ausbeute: 0,55 g (68%) der Titelverbindung vom F. 192 bis 195°C.

Beispiel 9

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-on

35 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 1,8 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,5 g 4'-Methoxyacetophenon in 20 ml Tetrahydrofuran wiederholt. Ausbeute: 1,88 g (60%) der Titelverbindung vom
40 F. 222 bis 228°C.

Beispiel 10

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on

45 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 1,8 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,8 g 3',4'-Dimethoxyacetophenon in 20 ml Methanol wiederholt. Ausbeute: 1,7 g (50%) der Titelverbindung vom F.
206 bis 208°C.

Beispiel 11

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on

50 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 0,55 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 0,63 g 3',4',5'-Trimethoxyacetophenon wiederholt. Ausbeute: 0,50 g (44%) der Titelverbindung vom F. 213 bis 216°C.

Beispiel 12

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(2-hydroxyphenyl)-prop-2-en-1-on

55 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 1,0 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 0,74 g
60 2'-Hydroxyacetophenon wiederholt. Ausbeute: 0,2 g (12%) der Titelverbindung vom F. 231 bis 234°C.

Beispiel 13

3-(3,4-Diacetoxy-5-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

65 Eine Lösung von 1,0 g des in Beispiel 8 erhaltenen Produktes in 5,0 ml Essigsäureanhydrid wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt filtriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 0,73 g (68%) der Titelverbindung vom F. 183 bis 185°C.

Beispiel 14

3-(3,4-Dibenzoyloxy-5-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

1,0 g des in Beispiel 8 erhaltenen Produktes und 2,0 ml Benzoylchlorid werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Das Tetrahydrofuran wird zum Großteil abdestilliert und der Rückstand 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Diäthyläther versetzt und das Produkt filtriert und mit Äthylmethylketon digeriert. Ausbeute: 0,50 g (29%) der Titelverbindung vom F. 206 bis 210°C.

Beispiel 15

3-(3-Pivaloyloxy-4-hydroxy-5-nitrophenyl)-1-phenyl-prop-2-en-1-on

1,0 g des in Beispiel 8 erhaltenen Produktes werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 4,7 ml Pivaloylchlorid versetzt und das Gemisch 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einer Säule mit Kieselgel unter Verwendung von Toluol-Essigsäure-Dioxan (18 : 1 : 1) als Laufmittel gereinigt. Das Produkt wird aus Diäthyläther kristallisiert; F. 148 bis 150°C.

Beispiel 16

4-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-3-methylbut-3-en-2-ol

1,8 g des in Beispiel 6 erhaltenen Produktes werden in 20 ml 1 N Natronlauge gelöst und mit 4,0 g Natriumborhydrid in einer geringen Menge Wasser versetzt. Das Gemisch wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Salzsäure angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand an einer Säule mit Kieselgel unter Verwendung von Toluol-Essigsäure-Dioxan (18 : 1 : 1) gereinigt. Das Produkt wird aus Dichlormethan-Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 0,80 g (44%) der Titelverbindung vom F. 102 bis 104°C.

Beispiel 17

7-(3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzyliden)-8-ketononansäure

Das Verfahren von Beispiel 9 wird unter Verwendung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,72 g 8-Ketononansäure wiederholt. Ausbeute: 1,85 g (55%) der Titelverbindung als gelbes viskoses Öl.

Beispiel 18

4'-Hydroxy-3'-methoxy-5'-nitroacetophenon

Eine Lösung von 40 ml Salpetersäure ($d = 1,41$) und 40 ml Wasser wird nach und nach unter Kühlung (unter 7°C) und Rühren mit 25,0 g 4'-Hydroxy-3'-methoxyacetophenon versetzt. Nach 0,5 Stunden Rühren bei 0°C wird das Produkt filtriert, zunächst mit verdünnter Salpetersäure (1 : 1) und dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 24,0 g (75%). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes stimmt mit der angenommenen Struktur überein.

Beispiel 19

3',4'-Dihydroxy-5'-nitroacetophenon

Eine Lösung von 19,9 g des in Beispiel 18 erhaltenen Produktes in 200 ml Essigsäure und 200 ml 48% Bromwasserstoffsäure wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 500 ml einer gesättigten Natriumsulfatlösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben und diese etwa 15 Stunden bei 5°C stehengelassen. Die Lösung wird dann mit Diäthyläther extrahiert. Die Ätherphase wird mit 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol kristallisiert. Ausbeute: 10,2 g (55%) vom F. 155 bis 159°C.

Beispiel 20

1-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-prop-2-en-1-on

Eine Lösung mit einem Gehalt von 0,5 g des in Beispiel 19 erhaltenen Produktes und 0,38 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 5 ml Methanol wird mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt. Die Lösung wird dann 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt filtriert und mit Methanol gewaschen. Ausbeute: 0,26 g (70%) der Titelverbindung, die sich beim Erhitzen zersetzt.

Beispiel 21

5-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2,4-pentandiensäure

Eine Lösung von 260 g 4-Benzoyloxy-3-methoxybenzaldehyd und 200 ml Crotonsäureäthylester in 1200 ml N-Methylpyrrolidon wird nach und nach unter Rühren und Kühlen auf 0°C mit 149,6 g Kalium-tert.-butoxid versetzt. Die Lösung wird 0,5 Stunden gerührt und danach mit 200 ml 10 N Natronlauge versetzt und weitere 0,5 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann zu einem Gemisch aus Salzsäure und Eis gegeben. Das halb feste Produkt wird abgetrennt und ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Beispiel 22

5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-pentansäure

Das in Beispiel 21 erhaltene Rohprodukt wird in 500 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 22 g 10% Palladium-auf-Aktivkohle als Katalysator versetzt. Das Gemisch wird bei 60°C und Normaldruck hydriert, bis die theoretische Menge Wasserstoff (3 Mol) verbraucht ist. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck zum Großteil abdestilliert und der Rückstand in 1 Liter Dichlormethan gelöst und mit 2 Liter Wasser gewaschen. Das Produkt wird mit 1,5 Liter gesättigte Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase mit Salzsäure wird das Produkt mit 1 Liter Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der halb feste Rückstand (180 g) in der nächsten Stufe eingesetzt.

Beispiel 23

5-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenyl)-pentansäure

Das vorstehende Produkt (180 g) wird in 1 Liter Dichlormethan gelöst und nach und nach mit 820 ml 1 M Lösung von Salpetersäure in Dichlormethan unter Rühren und Kühlen (0 bis 5°C) versetzt. Die Lösung wird weitere 10 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der halb feste Rückstand als solcher in der nächsten Stufe eingesetzt.

Beispiel 24

5-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäure

Das in Beispiel 23 erhaltene Produkt wird in einem Gemisch aus 500 ml Essigsäure und 500 ml 48% Bromwasserstoffsäure gelöst und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 1 Liter gesättigter Natriumsulfatlösung versetzt und etwa 15 Stunden bei 5°C stengelassen. Das Produkt kristallisiert aus, wird abfiltriert und mit 50% Essigsäure gewaschen. Das dabei erhaltene Produkt wird aus Essigsäureäthylester umkristallisiert. Ausbeute: 32 g (16%) der Titelverbindung vom F. 135 bis 138°C.

Beispiel 25

1-Benzyl-4-[5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentanoyl-piperazin]-hydrochlorid

Eine Lösung von 3,0 g des in Beispiel 24 erhaltenen Produktes in 18 ml Thionylchlorid wird 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das entstandene Säurechlorid in 20 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wird mit 2,1 g 1-Benzylpiperazin in 20 ml Dichlormethan unter Rühren versetzt und danach weitere 0,5 Stunden gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther versetzt und die entstandenen Kristalle werden abfiltriert. Ausbeute: 3,55 g (73%) der Titelverbindung vom F. 85 bis 89°C.

Beispiel 26

N-Isopropyl-5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäureamid

Eine Lösung von 0,5 g des in Beispiel 24 erhaltenen Produktes in 2,5 ml Thionylchlorid wird 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wird mit 0,47 g Isopropylamin versetzt und das Gemisch 1 Stunde bei 20°C gerührt. Die Dichlormethanphase wird mit 1 N Salzsäure gewaschen und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol kristallisiert. Ausbeute: 0,44 g (75%) der Titelverbindung vom F. 113 bis 115°C.

Beispiel 27

N-Methyl-N-propargyl-5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäureamid

Das Verfahren von Beispiel 26 wird unter Verwendung von 0,5 g Methylpropargylamin anstelle von Isopropylamin wiederholt. Ausbeute: 0,5 g (83%) der Titelverbindung vom F. 133 bis 135°C.

Beispiel 28

N-(1-Adamantyl)-5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentansäureamid

Das Verfahren von Beispiel 26 wird unter Verwendung von 1,5 g 1-Aminoadamantan anstelle von Isopropylamin wiederholt. Ausbeute: 0,61 g (80%) der Titelverbindung vom F. 157 bis 160° C. 5

Beispiel 29

Tetradecyl-5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-pentanoat

Das Verfahren von Beispiel 26 wird unter Verwendung von 1,26 g 1-Tetradecanol anstelle von Isopropylamin wiederholt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausbeute: 0,44 g (50%) der Titelverbindung vom F. 46 bis 47° C. 10

Beispiel 30

Tetradecyl-5-(3,4-diacetoxy-5-nitrophenyl)-pentanoat

Eine Lösung von 0,1 g des in Beispiel 29 erhaltenen Produktes in 2 ml Essigsäureanhydrid wird 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Petroläther (Sp. 40° C) kristallisiert. Es wird die Titelverbindung vom F. 52 bis 54° C erhalten. 15

Beispiel 31

Tetradecyl-5-(4-hydroxy-3-pivaloyloxy-5-nitrophenyl)-pentanoat

Das Verfahren von Beispiel 30 wird unter Verwendung von 2 ml Pivaloylchlorid anstelle von Essigsäureanhydrid wiederholt. Das Produkt ist ein viskoses Öl. 20

Beispiel 32

5-(3,4-Dimethoxy-5-chlorphenyl)-2,4-pentandiensäure

Eine Lösung von 10,0 g Dimethoxy-5-chlorbenzaldehyd und 8,3 ml Crotonsäureäthylester in 65 ml N-Methylpyrrolidon wird mit 6,7 g Kalium-tert.-butoxid unter Rühren versetzt. Die Lösung wird weitere 0,5 Stunden bei 20° C gerührt und dann in ein Gemisch aus Eis und Salzsäure gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen und dann mit Ammoniumbicarbonatlösung extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und das halb feste Produkt abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 7,3 g (55%). 25

Beispiel 33

5-(3,5-Dimethoxy-5-chlorphenyl)-pentansäure

Eine Lösung von 6,2 g des in Beispiel 32 erhaltenen Produktes wird in einem Gemisch aus 30 ml Essigsäure und 3 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Dann wird Palladium-auf-Aktivkohle (10% Pd) als Katalysator zugegeben und das Gemisch bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach dem Abfiltrieren werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausbeute: 3,2 g (55%) viskoses Öl. 30

Beispiel 34

5-(3,4-Dihydroxy-5-chlorphenyl)-pentansäure

Eine Lösung von 3,2 g des vorstehenden Produktes in 8 ml Essigsäure und 10 ml 48% Bromwasserstoffsäure wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Natriumsulfatlösung in Wasser versetzt. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Toluol umkristallisiert. Es wird die Titelverbindung vom F. 99 bis 101° C erhalten. 35

Beispiel 35

5-(3,4-Dimethoxy-6-chlorphenyl)-2,4-pentandiensäure

Eine Lösung von 10,0 g 3,4-Dimethoxy-6-chlorbenzaldehyd und 8 ml Crotonsäureäthylester in 60 ml N-Methylpyrrolidon wird unter Rühren mit 6,0 g Kalium-tert.-butoxid versetzt. Die Lösung wird weitere 0,5 Stunden bei 20° C gerührt und dann auf ein Gemisch aus Eis und Salzsäure gegossen. Die Lösung wird mit Diäthyläther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen und mit 2,5 N Natronlauge extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und das halb feste Produkt abgetrennt. Ausbeute: 10,8 g (81%). 40

Beispiel 36

5-(3,4-Dihydroxy-6-chlorphenyl)-2,4-pentandiensäure

Eine Lösung von 0,54 g des in Beispiel 35 erhaltenen Produktes in 6 ml Dichlormethan wird mit 6 ml 1 M Bortribromid-Dichlormethan-Lösung versetzt und 24 Stunden bei 20°C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 2 N Salzsäure versetzt. Das Produkt wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Umkristallisation aus Isopropanol und Wasser ergibt 0,22 g (46%) der Titelverbindung vom F. 203 bis 206°C.

Beispiel 37

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(4-methylphenyl)-prop-2-en-1-on

Eine Lösung von 5,49 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 5,37 g 4'-Methylacetophenon in 50 ml Tetrahydrofuran wird mit einer katalytischen Menge gasförmigem Chlorwasserstoff versetzt und 4,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Diäthyläther/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 1,85 g (21%) der Titelverbindung vom F. 184 bis 186°C.

Beispiel 38

5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ketopentansäure

Eine Lösung von 36 g Veratrol und 30 g Glutarsäureanhydrid in 120 ml Nitrobenzol wird nach und nach unter Rühren und Kühlen auf 0°C zu einem Gemisch von 72 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und 240 ml Nitrobenzol gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 0°C und dann 18 Stunden bei 20°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Eis und Salzsäure versetzt. Die Nitrobenzolschicht wird abgetrennt und mit Essigsäureäthylester versetzt, wobei das Produkt auskristallisiert. Nach dem Abfiltrieren werden die Kristalle mit Essigsäureäthylester gewaschen. Ausbeute: 42,3 g (64%).

Beispiel 39

5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-pentansäure

Ein Gemisch von 37,6 g des in Beispiel 38 erhaltenen Produktes und 64 g Zinkspäne (behandelt mit einer Lösung von HgCl_2), 55 ml Toluol und 220 ml konzentrierter Salzsäure wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wird die Toluolphase abgetrennt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol-Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 11,5 g (32%).

Beispiel 40

5-(3,4-Dimethoxy-6-nitrophenyl)-pentansäure

15,0 g des in Beispiel 39 beschriebenen Produktes werden nach und nach zu 75 ml Salpetersäure ($d = 1,41$) bei 20°C gegeben. Das Gemisch wird weitere 20 Minuten gerührt. Dann wird Eiswasser zugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute: 14,0 g (79%) der Titelverbindung.

Beispiel 41

5-(3,4-Dihydroxy-6-nitrophenyl)-pentansäure

Eine Lösung von 42,0 g des in Beispiel 40 erhaltenen Produktes in 100 ml Essigsäure und 150 ml 48% Bromwasserstoffsäure wird 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 1 Liter gesättigter Natriumsulfatlösung versetzt und mit Diäthyläther extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Essigsäureäthylester-Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 7,9 g (19%) der Titelverbindung vom F. 111 bis 114°C.

Beispiel 42

3-(3,4-Dimesyloxy-5-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

Eine Lösung von 2,0 g des in Beispiel 2 beschriebenen Produktes und 5 ml Mesylchlorid in 20 ml N-Methylpyrrolidon wird 1,5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben und die Lösung mit Diäthyläther extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus 1-Propanol kristallisiert. Ausbeute: 0,14 g der Titelverbindung vom F. 181 bis 184°C.

Beispiel 43

N-(1-Adamantyl)-3,4-diacetoxy-5-nitrobenzamid

Eine Lösung von 0,85 g 3,4-Diacetoxy-5-nitrobenzoesäure und 0,32 ml Thionylchlorid und eine katalytische Menge N,N-Dimethylformamid in 10 ml Toluol wird 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst und zu einem Gemisch von 0,56 g 1-Aminoadamantan-hydrochlorid und 0,94 ml Triäthylamin in 10 ml Dichlormethan gegeben und 15 Minuten bei 0°C und dann 15 Minuten bei 20°C gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und die Dichlormethanphase abgetrennt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 1,2 g (100%) gelbes viskoses Öl erhalten werden.

Beispiel 44

N-(1-Adamantyl)-3,4-dihydroxy-5-nitrobenzamid

Eine Lösung von 1,2 g des in Beispiel 43 erhaltenen Produktes und eine katalytische Menge Schwefelsäure in 10 ml Methanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 20 ml Wasser zugesetzt und beim Abkühlen 0,85 g (89,5%) der Titelverbindung vom F. 207 bis 208°C auskristallisiert.

Beispiel 45

4-Cyclohexylcarbonyl-1-(3,4-diacetoxy-5-nitrobenzoyl)-piperidin

Das Verfahren von Beispiel 43 wird unter Verwendung von 0,58 g Cyclohexylcarbonylpiperidin und 0,38 ml 2,6-Lutidin anstelle von 1-Aminoadamantan-hydrochlorid und Triäthylamin wiederholt. Ausbeute: 1,2 g (87%) viskoses gelbes Öl.

Beispiel 46

4-Cyclohexylcarbonyl-1-(3,4-dihydroxy-5-nitrobenzoyl)-piperidin

Das Verfahren von Beispiel 44 wird unter Verwendung von 1,2 g des in Beispiel 45 erhaltenen Produktes wiederholt. Ausbeute: 0,5 g (50%) der Titelverbindung vom F. 155 bis 165°C.

Beispiel 47

N-Benzyl-3,4-diacetoxy-5-nitrobenzamid

0,75 g 3,4-Diacetoxy-5-nitrobenzoesäure werden gemäß Beispiel 43 in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Dieses wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und zu einer Lösung von 0,27 ml Benzylamin und 0,5 ml 2,6-Lutidin in 7 ml Dichlormethan gegeben. Ausbeute: 0,95 g (96%) viskoses Öl.

Beispiel 48

N-Benzyl-3,4-dihydroxy-5-nitrobenzamid

Das Verfahren von Beispiel 44 wird unter Verwendung von 0,95 g des in Beispiel 47 erhaltenen Produktes wiederholt. Ausbeute: 0,5 g (68%) der Titelverbindung vom F. 185 bis 189°C.

Beispiel 49

N-(1-Adamantyl)-3,4-cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzamid

2 g 3,4-Cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzoesäure werden gemäß Beispiel 43 in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Dieses wird zu einer Lösung von 1,1 g 1-Aminoadamantan und 1,1 ml Triäthylamin in 15 ml Dichlormethan gegeben. Ausbeute: 2,9 g (98%) viskoses Öl.

Beispiel 50

N-(1-Adamantyl)-3,4-dihydroxy-6-nitrobenzamid

Eine Lösung von 0,5 g des in Beispiel 49 erhaltenen Produktes und 0,09 ml Methansulfonsäure in 8 ml 98% Ameisensäure wird 15 Minuten auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Ausbeute: 0,35 g (88%) der Titelverbindung vom F. 250 bis 255°C.

Beispiel 51

N-(4-Morpholinoäthyl)-3,4-cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzamid

5 2,0 g 3,4-Cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzoesäure wird gemäß Beispiel 43 in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Dieses wird zu einer Lösung von 0,9 ml 4-(2-Aminoäthyl)-morpholin und 1,1 ml Triäthylamin in 15 ml Dichlormethan gegeben. Ausbeute: 2,5 g (89%) viskoses Öl.

Beispiel 52

N-(4-Morpholinoäthyl)-3,4-dihydroxy-6-nitrobenzamid-hydromesylat

10 Das in Beispiel 50 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 1,95 g des in Beispiel 51 erhaltenen Produktes wiederholt. Ausbeute: 0,8 g (40%) viskoses Öl. Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit der angenommenen Struktur überein.

Beispiel 53

N-(1-Adamantyl)-3,4-diacetoxy-5-chlorbenzamid

20 0,7 g 3,4-Diacetoxy-5-chlorbenzoesäure werden in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt und das Verfahren von Beispiel 43 wird wiederholt. Ausbeute: 1,0 g (95%) viskoses Öl.

Beispiel 54

N-(1-Adamantyl)-3,4-dihydroxy-5-chlorbenzamid

25 Das Produkt von Beispiel 53 wird gemäß Beispiel 44 entacetyliert. Ausbeute: 0,6 g (78%) der Titelverbindung vom F. 244 bis 247° C.

Beispiel 55

N-(1-Adamantyl)-3,4-cyclohexylidendioxy-6-chlorbenzamid

30 0,8 g 3,4-Cyclohexylidendioxy-6-chlorbenzoesäure werden in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt und das Verfahren von Beispiel 43 wird wiederholt. Ausbeute: 1,0 g (83%) viskoses Öl.

Beispiel 56

N-(1-Adamantyl)-3,4-dihydroxy-6-chlorbenzamid

40 1,0 g des in Beispiel 55 erhaltenen Produktes werden gemäß Beispiel 50 mit Methansulfonsäure in Ameisensäure behandelt. Ausbeute: 0,65 g (81%) der Titelverbindung vom F. 225 bis 230° C.

Beispiel 57

N-(1-Adamantyl)-3,4-diacetoxy-5-cyanobenzamid

45 0,6 g 3,4-Diacetoxy-5-cyanobenzoesäure werden in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt und das Verfahren von Beispiel 43 wird wiederholt. Ausbeute: 0,75 g (88%) viskoses Öl.

Beispiel 58

N-(1-Adamantyl)-3,4-dihydroxy-5-cyanobenzamid

50 0,75 g des vorstehenden Produktes werden gemäß Beispiel 44 entacetyliert. Ausbeute: 0,5 g (89%) der Titelverbindung vom F. 253 bis 255° C.

Beispiel 59

1-Butyl-3,4-dihydroxy-5-cyanobenzoat

60 Eine Lösung von 0,5 g 3,4-Dihydroxy-5-cyanobenzoesäure in 10 ml 1-Butanol wird mit gasförmigem Chlornasserstoff bei 0° C gerührt. Dann wird die Lösung 3 Stunden auf 100° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert. Ausbeute: 0,19 g (30%) der Titelverbindung vom F. 135 bis 140° C.

Beispiel 60

 ω -(2-Methylpiperidyl)-3,4-dimethoxy-6-cyanopropionanilid

Ein Gemisch aus 2,68 g ω -Chlor-3,4-dimethoxy-6-cyanopropionanilid, 1,5 g 2-Methylpiperidin, 1,4 g CaO und eine katalytische Menge Kaliumjodid in 15 ml Toluol wird 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird dann filtriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther behandelt und filtriert. Ausbeute: 2,79 g (84%) der Titelverbindung vom F. 126 bis 127°C. 5

Beispiel 61

 ω -(1-Adamantylamino)-3,4-dimethoxy-6-cyanopropionanilid

Ein Gemisch von 3,0 g ω -Chlor-3,4-dimethoxy-6-cyanopropionanilid, 2,3 g 1-Aminoadamantan-hydrochlorid, 4,6 g Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge Kaliumjodid in 15 ml Toluol wird unter Rühren 6 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und das Produkt filtriert. Ausbeute: 3,4 g (74%) der Titelverbindung vom F. 137 bis 140°C. 10

Beispiel 62

1-(3,4-Cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzoyl)-4-cyclohexylcarbonylpiperidin

0,5 g 3,4-Cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzoesäure werden nach Beispiel 43 in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Dieses wird zu einer Lösung von 0,35 g 4-Cyclohexylcarbonylpiperidin und 0,2 g Triäthylamin in 30 ml Dichlormethan gegeben. Ausbeute: 0,7 g (85%) der Titelverbindung vom F. 270°C. 25

Beispiel 63

1-(3,4-Dihydroxy-6-nitrobenzyl)-4-cyclohexylcarbonylpiperidin

0,48 g des vorstehenden Produktes werden gemäß Beispiel 50 mit Methansulfonsäure in Ameisensäure behandelt. Ausbeute: 0,3 g (75%) der Titelverbindung vom F. 240°C. 30

Beispiel 64

1-(3,4-Cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzoyl)-4-(1-piperidyl)-piperidin

Das Verfahren von Beispiel 62 wird unter Verwendung von 0,3 g 4-(1-Piperidyl)-piperidin anstelle von 4-Cyclohexylcarbonylpiperidin wiederholt. Ausbeute: 0,57 g (74%) der Titelverbindung vom F. 200°C. 40

Beispiel 65

Cyclohexyl-4-[1-(3,4-cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzoyl)-piperidyl]-carbinol

Eine Lösung von 0,5 g des in Beispiel 62 erhaltenen Produktes und 1,1 ml 1 N Natronlauge in 20 ml Methanol wird mit 0,1 g Natriumborhydrid bei Raumtemperatur versetzt. Die Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Petroläther behandelt. Ausbeute: 0,45 g (90%) der Titelverbindung vom F. 155°C. 45

Beispiel 66

1-(3,4-Dihydroxy-6-nitrobenzoyl)-4-(1-piperidyl)-piperidinhydromesylat

0,3 g des in Beispiel 64 erhaltenen Produktes werden nach Beispiel 50 mit Methansulfonsäure in Ameisensäure behandelt. Ausbeute: 0,26 g (84%) der Titelverbindung vom F. 290°C. 50

Beispiel 67

1-(3,4-Diacetoxy-6-nitrobenzoyl)-4-cyclohexylcarbonylpiperidin

0,5 g des in Beispiel 63 erhaltenen Produktes werden in 10 ml Essigsäureanhydrid 1 Stunde auf 40°C erwärmt. Dann wird Eiswasser zugegeben und das Produkt filtriert. Ausbeute: 0,5 g (87%) der Titelverbindung vom F. 160 bis 165°C. 55

65

Beispiel 68

N-Methyl-N-propargyl-3,4-cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzamid

5 0,5 g 3,4-Cyclohexylidendioxy-6-nitrobenzoesäure werden in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt und zu einer Lösung von 0,12 g Methylpropargylamin und 0,18 g Triäthylamin in 20 ml Dichlormethan gegeben. Ausbeute: 0,3 g (50%) der Titelverbindung vom F. 50 bis 55° C.

Beispiel 69

1-(3,4-Dimethoxy-6-nitrobenzol)-4-cyclohexylcarbonylpiperidin

10 10,3 g 3,4-Dimethoxy-6-nitrobenzoesäure werden nach Beispiel 43 in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Dieses wird zu einer Lösung von 8,83 g 4-Cyclohexylcarbonylpiperidin und 4,58 g Triäthylamin in 15 300 ml Dichlormethan gegeben. Ausbeute: 16,4 g (90%) der Titelverbindung vom F. 120 bis 125° C.

Beispiel 70

1-(3,4-Dihydroxy-6-nitrobenzoyl)-4-cyclohexylcarbonylpiperidin

20 Eine Lösung von 0,81 g der vorstehenden Verbindung in 12 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid wird etwa 15 Stunden bei 20° C gerührt. Dann wird Wasser zugegeben und das Produkt abfiltriert. Ausbeute: 0,5 g (67%) der Titelverbindung vom F. 240° C.

Beispiel 71

Cyclohexyl-4-[1-(3,4-dimethoxy-6-nitrobenzoyl)-piperidyl]-carbinol

25 2,03 g des in Beispiel 69 erhaltenen Produktes werden mit Natriumborhydrid gemäß Beispiel 65 reduziert. Ausbeute: 1,89 g (93%) der Titelverbindung vom F. 145 bis 150° C.

Beispiel 72

3-(3-Äthoxycarbonylmethylcarbamoyloxy-4-hydroxy-5-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

35 1,5 g Isocyanatoessigsäureäthylester werden zu einer Lösung von 0,54 g des in Beispiel 8 erhaltenen Produktes in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben und die Lösung wird 3 Tage bei 20° C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt an einer Säule mit Kieselgel unter Verwendung von Toluol-Dioxan-Essigsäure (8 : 1 : 1) als Laufmittel gereinigt. Kristallisation aus Aceton-Petroläther ergibt 0,13 g 40 (17%) der Titelverbindung vom F. 155 bis 158° C.

Beispiel 73

3-(3,4-Methylenedioxy-6-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

45 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 1,95 g 6-Nitropiperonal und 2,10 g 3',4',5'-Trimethoxyacetophenon in 30 ml Methanol wiederholt. Ausbeute: 0,88 g (24%) der Titelverbindung vom F. 157 bis 159° C.

Beispiel 74

3-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on

50 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 2,0 g 4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyd und 2,1 g 3',4',5'-Trimethoxyacetophenon wiederholt. Ausbeute: 2,2 g (57%) der Titelverbindung vom F. 123 bis 125° C.

Beispiel 75

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(2-carboxyphenyl)-prop-2-en-1-on

60 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,64 g 2'-Carboxyacetophenon wiederholt. Ausbeute: 0,36 g (11%) der Titelverbindung vom F. 178 bis 180° C.

Beispiel 76

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-prop-2-en-1-on

65 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,65 g 4'-Nitroacetophenon wiederholt. Ausbeute: 1,25 g (38%) der Titelverbindung vom F. 255 bis 256° C.

Beispiel 77

3-(3-Methoxy-4-hydroxy-5-trifluormethylphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on

Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 2,2 g 3-Methoxy-4-hydroxy-5-trifluormethylbenzaldehyd und 2,1 g 3',4',5'-Trimethoxyacetophenon wiederholt. Ausbeute: 2,6 g (61%) der Titelverbindung vom F. 190 bis 192°C. 5

Beispiel 78

4-(3,4-Dimethoxy-5-methylsulfonylphenyl)-3-methyl-but-3-en-2-on

Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 2,44 g 3,4-Dimethoxy-5-methylsulfonylbenzaldehyd und 1,0 g 2-Butanon wiederholt. Ausbeute: 2,0 g (63%) viskoses Öl. 10

Beispiel 79

2,5-Bis-(3,4-dihydroxy-5-nitrobenzyliden)-cyclopentanon

Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 5,0 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 2,0 g Cyclopentanon wiederholt. Ausbeute: 4,4 g (78%) der Titelverbindung vom F. 300°C (Zers.). 15

Beispiel 80

1-Phenyl-3-(3-stearoyloxy-4-hydroxy-5-nitrophenyl)-prop-2-en-1-on

Eine Lösung von 2,0 g des in Beispiel 8 erhaltenen Produktes und 10,0 g Stearoylchlorid in 10 ml Dioxan wird 18 Stunden unter Rühren auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Petroläther zugesetzt und das Produkt filtriert. Umkristallisation aus Dichlormethan-Petroläther ergibt 0,64 g (17%) der Titelverbindung vom F. 112 bis 118°C. 20 30

Beispiel 81

2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylsäureäthylester

Das Verfahren von Beispiel 4 wird unter Verwendung von 1,0 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd, 0,9 g Cyanoessigsäureäthylester und 0,15 g Ammoniumacetat in 10 ml Äthanol wiederholt. Ausbeute: 0,87 g (57%) der Titelverbindung vom F. 205 bis 210°C. 35

Beispiel 82

3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzyliden)-4-ketopentansäuremethylester

Eine Lösung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,1 g Levulinsäure in 10 ml Methanol wird mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt. Das Gemisch wird dann 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt, danach mit Wasser versetzt und die Lösung mit Diäthyläther extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Diäthyläther-Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 0,54 g (20%) der Titelverbindung vom F. 142 bis 150°C. 40 45

Beispiel 83

3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzylmalonitril

1,5 g Natriumborhydrid werden zu einer Suspension von 3,7 g des in Beispiel 5 erhaltenen Produktes in 10 ml Wasser bei Raumtemperatur gegeben. Die Lösung wird zwei weitere Stunden gerührt, mit Salzsäure angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Methanol-Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,1 g (30%) der Titelverbindung vom F. 211 bis 215°C. 50 55

Beispiel 84

3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzylcyanoessigsäureäthylester

Das Verfahren von Beispiel 83 wird unter Verwendung von 2,78 g des in Beispiel 81 erhaltenen Produktes wiederholt. Ausbeute: 0,98 g (35%) gelbes viskoses Öl. 60 65

Beispiel 85

1-Phenyl-3-(3-methoxy-4-hydroxy-5-trifluormethylphenyl)-prop-2-en-1-on

5 Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 1,7 g 3-Methoxy-4-hydroxy-5-trifluormethylbenzaldehyd und 1,0 g Acetophenon wiederholt. Ausbeute: 1,1 g (45%) der Titelverbindung vom F. 166 bis 168°C.

Beispiel 86

1-Phenyl-3-(3,4-dihydroxy-5-trifluormethylphenyl)-prop-2-en-1-on

10 Eine Lösung von 0,32 g des in Beispiel 85 erhaltenen Produktes in 10 ml Dichlormethan wird mit 3 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 ml 2 N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter
15 vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Dichlormethan kristallisiert. Ausbeute: 0,07 g (23%) der Titelverbindung vom F. 196 bis 201°C.

Beispiel 87

3,4-Dihydroxy-5-sulfonamidobenzaldehyd

20 Eine Lösung von 1,89 g 2,3-Dihydroxybenzolsulfonamid und 1,4 g Hexamethylentetramin in 20 ml Trifluoressigsäure wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Produkt filtriert. Ausbeute: 0,78 g (35%) der Titelverbindung.
25

Beispiel 88

2-Methoxy-6-trifluormethylphenol

30 Eine Lösung von 160 ml 1,6 M Butyllithium in Hexan, 300 ml Tetrahydrofuran und 40 ml N,N,N',N'-Tetramethyläthylendiamin wird auf -78°C abgekühlt und mit 43,3 g 3-Trifluormethylanisol unter Rühren und unter Stickstoff versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und dann erneut auf -78°C abgekühlt und mit 35 ml Trimethylborat versetzt. Die Lösung wird auf 20°C erwärmt und mit 50 ml konzentrierte Ammoniak-
35 lösung versetzt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 60 ml 98 bis 100% Ameisensäure und dann mit 25 ml 35% Wasserstoffperoxid versetzt. Die Lösung wird mit Diäthyläther-Petroläther (1 : 1) extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und das Produkt mit 2,5 N Natronlauge extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und das Produkt in Dichlormethan extrahiert. Das
40 Lösungsmittel wird größtenteils unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand dann mit Petroläther versetzt. Das kristalline Produkt wird abfiltriert. Ausbeute: 8,5 g (18%) der Titelverbindung vom F. 51 bis 53°C.

Beispiel 89

4-Hydroxy-3-methoxy-5-trifluormethylbenzaldehyd

45 Eine Lösung von 1,9 g 2-Methoxy-6-trifluormethylphenol und 1,4 g Hexamethylentetramin in 20 ml Trifluoressigsäure wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 50 ml 1 N Salzsäure versetzt und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Der größte Teil des Lösungsmittels wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Petroläther versetzt, wobei
50 das Produkt kristallisiert. Ausbeute: 0,7 g (32%) der Titelverbindung vom F. 151 bis 152°C.

Beispiel 90

3,4-Dimethoxy-5-cyanobenzaldehyd

55 Ein Gemisch von 2,5 g 3,4-Dimethoxy-5-brombenzaldehyd und 1,0 g Kupfer(I)-cyanid in N-Methylpyrrolidon wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird Wasser zugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausbeute: 1,55 g (81%) der Titelverbindung vom F. 109 bis 112°C.

60

Beispiel 91

3,4-Dihydroxy-5-cyanobenzaldehyd

65 Eine Lösung von 0,96 g des vorstehenden Produktes in 15 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan wird 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. 15 ml 1 N Salzsäure werden zugegeben und die Dichlormethanphase wird abgetrennt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute: 0,61 g (75%) der Titelverbindung vom F. 210 bis 215°C.

Beispiel 92

1,2-Dimethoxy-3-methylsulfonylbenzol

Eine Lösung von 3,68 g 2,3-Dimethoxythioanisol in 50 ml Dichlormethan wird mit 3,6 g 3-Chlorperoxybenzoesäure unter Rühren versetzt. Das Gemisch wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 30 ml 1 N Natronlauge zugegeben, die Dichlormethanphase wird abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute: 4,51 g (91%) viskoses Öl.

Beispiel 93

3,4-Dimethoxy-5-methylsulfonylbenzaldehyd

Das Verfahren von Beispiel 80 wird unter Verwendung von 2,16 g 2,3-Dimethoxy-3-methylsulfonylbenzol und 1,4 g Hexamethylentetramin wiederholt. Ausbeute: 0,97 g (45%) viskoses Öl.

Beispiel 94

3,4-Dihydroxy-5-methylsulfonylbenzaldehyd

Eine Lösung von 0,5 g des vorstehenden Produktes und 5 ml 48% Bromwasserstoffsäure in 5 ml Essigsäure wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird Wasser zugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausbeute: 0,3 g (68%) viskoses Öl.

Beispiel 95

3,4-Dihydroxy-5-cyanobenzaldehyd

Eine Lösung von 1,35 g 2,3-Dihydroxybenzonitril und 1,4 g Hexamethylentetramin in 20 ml Trifluoressigsäure wird 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird Wasser zugegeben und das Produkt filtriert. Ausbeute: 0,9 g (55%) der Titelverbindung vom F. 211 bis 215°C.

Beispiel 96

3-(3,4-Dihydroxy-5-trifluormethylphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

Das Verfahren von Beispiel 8 wird unter Verwendung von 2,06 g 3,4-Dihydroxy-5-trifluormethylbenzaldehyd und 1,20 g Acetophenon wiederholt. Ausbeute: 2,19 g (71%) der Titelverbindung vom F. 196 bis 210°C.

Beispiel 97

3,4-Dihydroxy-5-trifluormethylbenzaldehyd

Eine Lösung von 2,2 g 4-Hydroxy-3-methoxy-5-trifluormethylbenzaldehyd in 65 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Salzsäure zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausbeute: 1,4 g (68%) der Titelverbindung vom F. 188 bis 192°C.

Beispiel 98

2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylamid

Eine Lösung von 1,3 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd, 0,73 g Cyanoacetamid und eine katalytische Menge Piperidinacetat in 40 ml wasserfreiem Äthanol wird etwa 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Wasser und Dimethylformamid umkristallisiert. Ausbeute: 0,84 g (48%) der Titelverbindung vom F. 296 bis 298°C.

Beispiel 99

N,N-Dimethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylamid

Eine Lösung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd, 1,2 g N,N-Dimethylcyanoacetamid und eine katalytische Menge Piperidinacetat in 40 ml wasserfreiem Äthanol wird etwa 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Ausbeute: 1,1 g (40%) der Titelverbindung vom F. 183 bis 185°C.

Beispiel 100

N,N-Diäthyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylamid

5 Das Verfahren von Beispiel 99 wird unter Verwendung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,5 g N,N-Diäthylcyanoacetamid wiederholt. Ausbeute: 2,23 g (73%) der Titelverbindung vom F. 153 bis 156°C.

Beispiel 101

N-Isopropyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylamid

10 Das Verfahren von Beispiel 99 wird unter Verwendung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,3 g N-Isopropylcyanoacetamid wiederholt. Ausbeute: 1,46 g (50%) der Titelverbindung vom F. 243 bis 245°C.

Beispiel 102

N'-Methyl-N''-[2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acryl]-piperazin

15 Das Verfahren von Beispiel 99 wird unter Verwendung von 1,83 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 1,7 g N'-Methyl-N''-cyanoacetyl-piperazin wiederholt. Ausbeute: 2,16 g (65%) der Titelverbindung vom F. 265°C (Zers.).

Beispiel 103

3-(3,4-Dihydroxy-5-trifluormethylbenzyliden)-2,4-pentandion

25 Das Verfahren von Beispiel 7 wird unter Verwendung von 2,06 g 3,4-Dihydroxy-5-trifluormethyl-benzaldehyd und 1,00 g 2,4-Pentandion wiederholt. Ausbeute: 1,39 g (45%) der Titelverbindung vom F. 198 bis 205°C.

Beispiel 104

3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzylalkohol

30 Eine Lösung von 6,0 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser wird mit 9,15 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd nach und nach unter Rühren bei Raumtemperatur versetzt. Das Gemisch wird eine weitere Stunde gerührt und danach mit Salzsäure angesäuert. Die Lösung wird zur Entfernung von teerartigen Verunreinigungen filtriert und viermal mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Volumen von etwa 100 ml eingengt. Der entstandene kristalline Feststoff wird abfiltriert. Ausbeute: 6,0 g (65%) der Titelverbindung vom F. 100°C (Zers.).

Beispiel 105

3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzyl-2-methoxyäthyläther

40 Eine Lösung von 1,0 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzylalkohol in 5,0 ml 2-Methoxyäthanol wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Isopropanol digeriert. Ausbeute: 0,4 g (30%) der Titelverbindung vom F. 154 bis 157°C.

Beispiel 106

3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzylthioessigsäure

50 Eine Lösung von 1,0 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzylalkohol in 5,0 g Thioglykolsäure wird 1,5 Stunden bei 120°C gerührt. Dann werden 25 ml Wasser zugegeben und das Produkt filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,25 g (19%) der Titelverbindung vom F. 91 bis 93°C.

Beispiel 107

2-(3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzyl)-pyrrol

60 Eine Lösung von 1,0 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzylalkohol und 5,0 ml Pyrrol in 3,0 ml Dioxan wird 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Dann wird Wasser zugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand an einer Säule mit Kieselgel unter Verwendung von Toluol-Essigsäure-Dioxan (18 : 1 : 1) als Laufmittel gereinigt. Ausbeute: 0,42 g (33%) der Titelverbindung vom F. 115 bis 118°C.

65

Beispiel 108

2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-propanol

Eine Lösung von 0,85 g 2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylsäureäthylester (Beispiel 81) in 70 ml wasserfreiem Äthanol wird nach und nach mit 0,3 g Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wird 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Ausbeute: 0,55 g (75%) gelbe Kristalle der Titelverbindung vom F. 149 bis 152°C.

Beispiel 109

3-Nitrobrenzkatechin

Eine Lösung von 2,5 g Brenzkatechin in 125 ml Diäthyläther wird mit 1,0 ml konzentrierte Salpetersäure ($d = 1,52$) nach und nach versetzt. Die Lösung wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit siedendem Petroläther (Sp. 60 bis 80°C) behandelt. Das unlösliche 4-Nitrobrenzkatechin wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Nach dem Abkühlen wird das 3-Nitrobrenzkatechin abfiltriert. Ausbeute: 0,85 g (24%) der Titelverbindung vom F. 82 bis 85°C.

Beispiel 110

3,5-Dinitrobrenzkatechin

Eine Lösung von 50,0 g Brenzkatechindiacetat in 250 ml Essigsäure wird nach und nach bei 50°C mit 125 ml Salpetersäure ($d = 1,42$) versetzt. Die Lösung wird 1,5 Stunden bei 50°C gerührt und dann auf zerstoßenes Eis gegossen. Das Produkt wird filtriert, mit Wasser gewaschen und in 500 ml Methanol mit einem Gehalt von 1,0 ml konzentrierte Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wird 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird der Großteil des Methanols abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Das verbliebene Methanol wird unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei das Produkt auskristallisiert. Ausbeute: 20,9 g (40,4%) der Titelverbindung vom F. 168 bis 170°C.

Beispiel 111

3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd

Eine Lösung von 8,0 g 5-Nitrovanillin und 8,7 kg Essigsäure in 35 kg konzentrierte Bromwasserstoffsäure wird 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 0,6 kg Aktivkohle zugegeben und das Gemisch filtriert. Das Filtrat wird mit 32 kg Wasser unter Rühren versetzt und die Lösung auf -10°C abgekühlt und weitere 2 Stunden gerührt. Das kristalline Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 5,66 kg (80%) der Titelverbindung vom F. 135 bis 137°C.

Beispiel 112

3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzonitril

Eine Lösung von 0,92 g 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und 0,49 g Hydroxylaminhydrochlorid in 5,0 ml Ameisensäure wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 50 ml Wasser zugegeben und das Produkt filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,3 g (33%) der Titelverbindung vom F. 175 bis 178°C.

Beispiel 113

4-Chlor-6-nitrobrenzkatechin

Ein Gemisch von 1,0 g 4-Chlor-3-methoxy-6-nitrophenol und 20 ml konzentrierte Bromwasserstoffsäure wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,6 g (65%) der Titelverbindung vom F. 108 bis 111°C.

Beispiel 114

4,5-Dihydroxyisophthalaldehyd

Eine Suspension von 1,8 g 4-Hydroxy-5-methoxyisophthalaldehyd in 20 ml Dichlormethan wird mit 35 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Das Gemisch wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und dann auf Eis und Wasser gegossen. Das Dichlormethan wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,94 g (57%) der Titelverbindung vom F. 192 bis 195°C.

Beispiel 115

3,4-Dihydroxy-5-cyanobenzoessäure

5 Eine Lösung von 2,3 g 4-Acetoxy-3-cyano-5-methoxybenzoessäure in 10 ml Dichlormethan wird mit 40 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Das Gemisch wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Eis und Wasser versetzt. Das Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 1,25 g (74%) der Titelverbindung vom F. 269 bis 271°C.

10

Beispiel 116

3,4-Dihydroxy-5-nitrophenylalanin-hydrobromid

15 Eine Lösung von 1,2 g 4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenylalanin-hydrosulfat in 10 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand etwa 15 Stunden im Kühlschrank stengelassen. Das Produkt wird abfiltriert und mit Bromwasserstoffsäure gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,25 g der Titelverbindung vom F. 170°C (Zers.).

20

Beispiel 117

3,5-Dicyanobrenzkatechin

25 Eine Lösung von 0,83 g 3,5-Diformylbrenzkatechin und 0,90 g Hydroxylaminhydrochlorid in 30 ml Ameisensäure wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ameisensäure wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die Lösung wird mit Diäthyläther extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol und Wasser kristallisiert. Ausbeute: 0,28 g (43%) der Titelverbindung vom F. 300°C (Zers.).

30

Beispiel 118

N,N-Diäthyl-5-chlor-2,3-dihydroxybenzolsulfonamid

35 Eine Lösung von 0,7 g N,N-Diäthyl-5-chlor-3,4-dimethoxybenzolsulfonamid in 10 ml Dichlormethan wird mit 9,0 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Die Lösung wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden Wasser und Salzsäure zugegeben und das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Ausbeute: 0,3 g (47%) der Titelverbindung vom F. 62 bis 64°C.

40

Beispiel 119

4-Chlor-6-methylsulfonylbrenzkatechin

45 Das Verfahren von Beispiel 118 wird unter Verwendung von 4-Chlor-2-methoxy-6-methylsulfonylphenol wiederholt. Ausbeute: 50% der Titelverbindung vom F. 142 bis 145°C.

Beispiel 120

4-Nitro-6-methylsulfonylbrenzkatechin

50 Das Verfahren von Beispiel 118 wird unter Verwendung von 2-Methoxy-4-nitro-6-methylsulfonylphenol wiederholt. Ausbeute: 21% der Titelverbindung vom F. 221 bis 224°C.

Beispiel 121

55

3,4-Dihydroxy-5-methylsulfonylbenzaldehyd

Das Verfahren von Beispiel 118 wird unter Verwendung von 4-Hydroxy-3-methoxy-5-methylsulfonylbenzaldehyd wiederholt. Ausbeute: 17% der Titelverbindung vom F. 169 bis 171°C.

60

Beispiel 122

N-(3-Hydroxypropyl)-3,4-dihydroxy-5-nitrobenzamid

65 Das Verfahren der Beispiele 43 und 44 wird unter Verwendung von 3,4-Diacetoxy-5-nitrobenzoessäure und 3-Aminopropan-1-ol wiederholt. Ausbeute: 85% der Titelverbindung vom F. 160 bis 163°C.

Beispiel 123

2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylsäure-neopentylester

Das Verfahren von Beispiel 4 wird unter Verwendung von 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd und Cyanoessigsäureneopentylester wiederholt. Ausbeute: 67% der Titelverbindung vom F. 173 bis 179°C. 5

Beispiel 124

N-(3-Hydroxypropyl)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-acrylamid 10

Das Verfahren von Beispiel 99 wird unter Verwendung von N-(3-Hydroxypropyl)-cyanoacetamid und 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd wiederholt. Ausbeute: 52% der Titelverbindung vom F. 223 bis 228°C.

Beispiel 125 15

2,3-Dihydroxy-5-nitrobenzonitril

Das Verfahren von Beispiel 118 wird unter Verwendung von 2-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzonitril wiederholt. Ausbeute: 45%. 20

Beispiel 126

3,5-Dicyanobrenzkatechin 25

Eine Lösung von 2,4-Dicyano-6-methoxyphenol in 20 ml Dichlormethan wird mit 20 ml 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Die Lösung wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden Wasser und Salzsäure zugesetzt und das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Ausbeute: 0,8 g (50%) der Titelverbindung vom F. 300°C (Zers.). 30

Beispiel 127

1,2-Diacetoxy-3,5-dinitrobenzol

Eine katalytische Menge konzentrierter Schwefelsäure wird zu einer Lösung von 2,0 g 3,5-Dinitrobenzkatechin in 15 ml Essigsäureanhydrid gegeben und die Lösung 1/2 Stunde bei 50 bis 60°C vermischt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt und die Lösung bei 0°C durchgemischt, wobei das Produkt auskristallisiert. Dieses wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,75 g (97%) der Titelverbindung vom F. 115 bis 117°C. 35

Beispiel 128 40

1,2-Dipropionyloxy-3,5-dinitrobenzol

Das Verfahren von Beispiel 127 wird unter Verwendung von Propionsäureanhydrid anstelle von Essigsäureanhydrid wiederholt. Ausbeute: 2,8 g (90%) der Titelverbindung vom F. 72 bis 73°C. 45

Beispiel 129

1,2-Dibutyryloxy-3,5-dinitrobenzol 50

Das Verfahren von Beispiel 127 wird unter Verwendung von Butyrylanhydrid anstelle von Essigsäureanhydrid wiederholt. Ausbeute: 70% der Titelverbindung vom F. 55 bis 60°C.

Beispiel 130 55

2-Butyryloxy-4,6-dinitrophenol

8,7 ml Salpetersäure ($d = 1,42$) werden unter Rühren und Kühlen zu einer Lösung von 2,4 g Brenzkatechin-dibutyrat in 25 ml Essigsäure gegeben. Die Lösung wird eine weitere halbe Stunde gerührt und dann mit Eiswasser versetzt. Das Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 1,85 g (53%) der Titelverbindung vom F. 65 bis 70°C. 60

Beispiel 131 65

2-Pivaloyloxy-4,6-dinitrophenol

6,7 ml Salpetersäure ($d = 1,42$) werden unter Rühren und Kühlen (auf 20 bis 25°C) zu einer Lösung gegeben,

die 1,94 g Brenzkatechin-monopivaloat in 20 ml Essigsäure enthält. Die Lösung wird $\frac{1}{2}$ Stunde bei 50°C gerührt. Dann wird Eiswasser zugegeben und das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 1,75 g (62,5%) der Titelverbindung vom F. 132 bis 135°C.

Beispiel 132

2-Benzoyloxy-4,6-dinitrophenol

Ein Gemisch aus 2,0 g 3,5-Dinitrobrenzkatechin in 5 ml Benzoylchlorid wird 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Petroläther (Sp. 40°C) zugegeben und das Produkt abfiltriert und mit Petroläther gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute: 2,5 g (82%) der Titelverbindung vom F. 150 bis 152°C.

Beispiel 133

3-(4-hydroxy-5-nitro-3-pivaloyloxybenzyliden)-2,4-pentan-dion

Ein Gemisch aus 2,0 g des in Beispiel 7 erhaltenen Produktes in 5 ml Pivaloylchlorid wird 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das überschüssige Pivaloylchlorid wird dann unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Diäthyläther versetzt. Das Produkt wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 1,41 g (58%) der Titelverbindung vom F. 143 bis 145°C.

Beispiel 134

2-(2,6-Dimethylbenzoyloxy)-4,6-dinitrophenol

Ein Gemisch aus 2,0 g 3,5-Dinitrobrenzkatechin in 5 ml 2,6-Dimethylbenzoylchlorid wird 20 Stunden auf 100°C erhitzt. Das überschüssige 2,6-Dimethylbenzoylchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in einer Säule mit Kieselgel gereinigt. Ausbeute: 1,5 g (45%) gelbes viskoses Öl, das aus Petroläther kristallisiert. F. 163 bis 165°C.

Beispiel 135

2-(2,6-Dimethoxybenzoyloxy)-4,6-dinitrophenol

Das Verfahren von Beispiel 134 wird unter Verwendung von 2,6-Dimethoxybenzoylchlorid wiederholt. Ausbeute: 1,3 g (36%) der Titelverbindung vom F. 217 bis 218°C.

Beispiel 136

2-(1-Methylcyclohexylcarbonyloxy)-4,6-dinitrophenol

Das Verfahren von Beispiel 134 wird unter Verwendung von 1-Methylcyclohexylcarbonsäurechlorid wiederholt. Ausbeute: 1,6 g (49%) gelbes viskoses Öl.

Beispiel 137

1,2-Bis-(2,6-dimethylbenzoyloxy)-3,5-dinitrobenzol

Das Verfahren von Beispiel 134 wird bei einer Temperatur von 134°C wiederholt. Das Produkt wird aus 50% Äthanol kristallisiert. Ausbeute: 60% der Titelverbindung vom F. 175 bis 178°C.

Beispiel 138

1,2-Bis-(3-äthoxycarbonylpropionyloxy)-3,5-dinitrobenzol

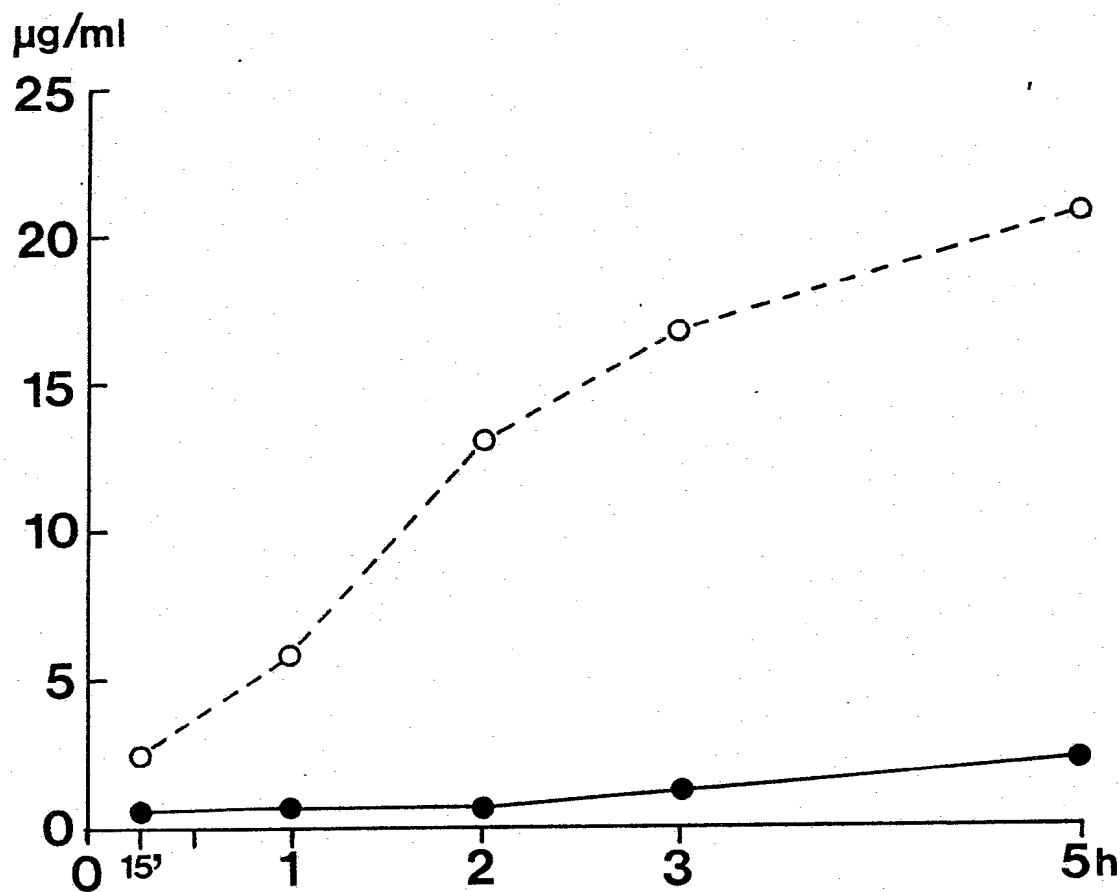
Eine Lösung von 1 g 3,5-Dinitrobrenzkatechin in 2,5 ml Bernsteinsäureäthylesterchlorid wird 3 Stunden auf 100°C erhitzt. Das erhaltene Produkt wird in einer Säule mit Kieselgel gereinigt. Es wird die Titelverbindung vom F. 60 bis 63°C erhalten.

Nummer: 37 40 383
Int. Cl.4: C 07 C 79/36
Anmeldetag: 27. November 1987
Offenlegungstag: 1. Juni 1988

3740383

1/2

Figur 1

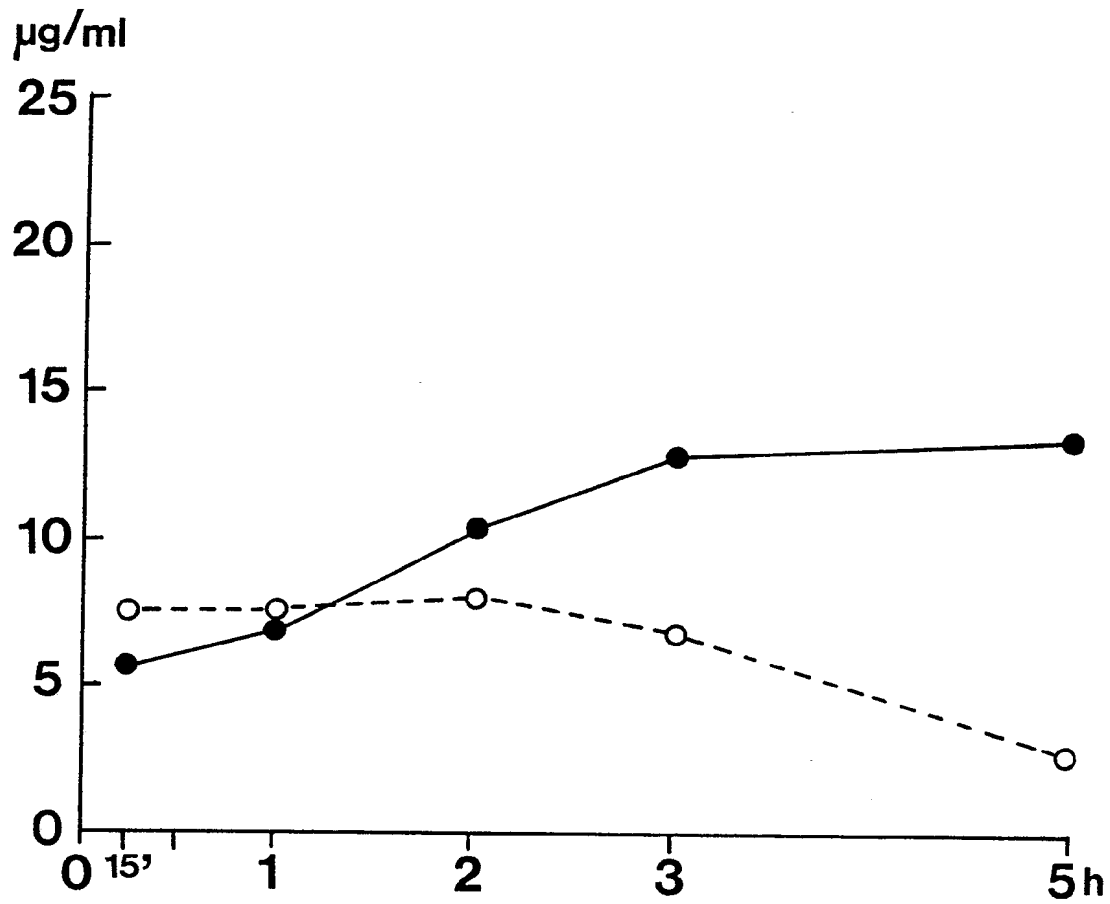


3 OMD Konzentration im Serum

● — Verbindung von Beispiel 5

○ - - - Vergleich

Figur 2



L-DOPA Konzentration im Serum

- — Verbindung von Beispiel 5
- - - - Vergleich